

RECHERCHES
sur les
Variations de la Glycémie
au cours de la
Gestation et du Post-partum

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 19 Avril 1937

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BAHY (Jean-Léon-Cyrille)

né le 29 juillet 1908, à Rougemont (Doubs)

Examinateurs de la Thèse : { MM. COLLIN, Professeur Président.
ROBERT, Professeur }
VERMELIN, Agrégé } Juges.
FLORENTIN, Agrégé }

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1937

RECHERCHES
sur les
Variations de la Glycémie
au cours de la
Gestation et du Post-partum



Digitized by the Internet Archive
in 2026

RECHERCHES
sur les
Variations de la Glycémie
au cours de la
Gestation et du Post-partum

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 19 Avril 1937

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BAHY (Jean-Léon-Cyrille)

né le 29 juillet 1908, à Rougemont (Doubs)

Examineurs de la Thèse : { MM. COLLIN, Professeur Président.
ROBERT, Professeur }
VERMELIN, Agrégé } Juges.
FLORENTIN, Agrégé }

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1937

UNIVERSITÉ DE NANCY - FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen: M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\odot$

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, $\star$, I $\odot$; WEISS, O $\star$, I $\odot$;
BOUIN, O $\star$, I $\odot$; ANCEL, $\star$, I $\odot$; GARNIER, $\star$, I $\odot$; MACÉ, $\star$, I $\odot$;
P. PARISOT, O $\star$, I $\odot$; DUFOUR, $\star$, I $\odot$.

PROFESSEURS :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O $\star$, I $\odot$.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\odot$.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRÉLICH, $\star$, I $\odot$.
Physiologie	M. M. LAMBERT, $\star$, I $\odot$.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUHHINSHOLZ, O $\star$, I $\odot$.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, $\star$, I $\odot$.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, $\star$, I $\odot$.
Histologie	M. R. COLLIN, $\star$, I $\odot$.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, $\star$, I $\odot$.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M. L. RICHON, $\star$, I $\odot$.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M. M. PERRIN, $\star$, I $\odot$.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C $\star$, I $\odot$.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\odot$.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I $\odot$.
Hydrologie	M. SANTENOISE, $\star$, I $\odot$, A $\odot$.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, $\star$, I $\odot$.
Bactériologie et parasitologie médicale	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\odot$.
Thérapeutique	M. P. SIMONIN, I $\odot$.
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, $\star$, I $\odot$.
	M. WATRIN, $\star$, I $\odot$.
	M. BINET, $\star$, I $\odot$.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES :

Clinique des maladies tuberculeuses	M. ABEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I $\odot$, professeur.
Clinique gynécologique	M. DROUET, I $\odot$, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, $\star$, I $\odot$, profes. s. ch.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A $\odot$, agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\odot$, profess.
Propédeutique dermatologique	M. DROUET, I $\odot$, agrégé.
Médecine opératoire	M. WATRIN, $\star$, I $\odot$, pr. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\odot$, ag. l.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, $\star$, I $\odot$, ch. du c., ag. l.
Obstétrique	M. JOB, $\star$, I $\odot$, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. KISSEL, I $\odot$, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Education physique (1)	M. HAMÉL, $\star$, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A $\odot$, agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, A $\odot$, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. MERKLEN, A $\odot$.	MM. POURSIKES, détaché.	MM. GUILLEMIN, A $\odot$.
FLORENTIN, A $\odot$.	MELNOTTE, O $\star$.	ABEL, $\star$, A $\odot$.
BODART.	MUTEL, $\star$, I $\odot$.	DROUET, A $\odot$.
CHALNOT.	VERMELIN, $\star$, A $\odot$.	KISSEL.
WOLFF, A $\odot$.		

AGRÉGÉS LIBRES :

MM. G. GROSS, $\star$, I $\odot$; S. RÉMY, I $\odot$; BUSQUET, I $\odot$;
BARTHÉLEMY, $\star$, I $\odot$; LAMY, $\star$, I $\odot$.

M. E. TRIBOLET, I $\odot$, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

Dont la vie toute de loyauté et de labeur sera pour moi le meilleur des exemples.

A MA MÈRE

En témoignage de très vive affection et de ma profonde reconnaissance pour son inlassable dévouement.

A MA FEMME

Elle a, par sa présence, contribué pour une grande part à l'élaboration de mon travail. Je lui dédie ce modeste ouvrage, faible témoignage de ma profonde affection.

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

Pour les précieux encouragements et l'affection véritable qu'ils n'ont cessé de nous témoigner; qu'ils trouvent ici l'expression de notre gratitude.

Meis et Amicis

A notre Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR R. COLLIN

Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Nancy
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous le remercions ici de la bienveillante sollicitude qu'il nous a constamment témoignée et de l'amabilité avec laquelle il nous a toujours reçu dans son laboratoire. Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre reconnaissance respectueuse pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A nos Juges:

M. LE PROFESSEUR ROBERT

Professeur de Chimie médicale à la Faculté de Médecine de Nancy
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous le prions d'agréer nos remerciements pour avoir accepté si aimablement de juger notre travail.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VERMELIN

Professeur agrégé d'Obstétrique à la Faculté de Médecine de Nancy
Chevalier de la Légion d'honneur

Qu'il trouve ici, pour son dévouement et sa grande bienveillance, le témoignage de notre vive gratitude et de notre profonde reconnaissance.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FLORENTIN

Docteur ès-Sciences naturelles
Professeur agrégé d'Histologie à la Faculté de Médecine de Nancy

Qui fut l'inspirateur de ce travail, nous en a fourni les éléments et aidé de ses précieux conseils. Qu'il veuille bien accepter le témoignage de nos vifs remerciements.

A M. LE PROFESSEUR LAMBERT

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Nancy
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a ouvert largement les
portes de son laboratoire, facilitant ainsi
notre travail. En témoignage de notre
gratitude.*

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

A M^{lle} LE D^r L. HENNEQUIN

Chef de travaux de Physiologie

*Qui nous a aidé et guidé dans nos
recherches personnelles, ce dont nous
lui sommes très reconnaissant.*

A M. LE DOCTEUR LEDOUX

Directeur de l'Ecole de Médecine de Besançon
Professeur de Clinique médicale

Qui nous a instruit et conseillé dès le début de nos études et au cours de notre internat. En témoignage de notre vive gratitude.

A M. LE DOCTEUR BAUFLE

Professeur de Pathologie médicale
à l'Ecole de Médecine de Besançon

Dont les cours si attrayants ont toujours été suivis par nous avec un vif intérêt. En témoignage de notre reconnaissance.

A M. LE DOCTEUR GOMET

Professeur d'Anatomie pathologique
à l'Ecole de Médecine de Besançon

Nous voudrions que ce modeste travail soit pour lui un gage de notre profonde reconnaissance pour son inlassable dévouement qui nous fut si précieux.

A M. LE DOCTEUR CHATON

Professeur de Clinique chirurgicale des Hôpitaux de Besançon

Qui nous a toujours témoigné beaucoup de bienveillance au cours de nos études.

A M. LE DOCTEUR TISSERAND

Chirurgien des Hôpitaux de Besançon

*Dont nous avons eu l'honneur d'être
l'interne; qu'il nous soit permis de le
remercier ici pour l'amabilité dont il a
toujours fait preuve à notre égard et
pour les précieux conseils qu'il n'a
cessé de nous prodiguer.*

A TOUS NOS MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE BESANÇON

MM. ARCAYE, BAIGNE, BESSOT, BINET
BRUCHON, COTTET, DAGUET, DUVERNOIS,
HENRIET, HEITZ, JACQUEMIN, JOUFFROY
LECONTE DES FLORIS, LIMON, MARÉCHAL,
POLLIOT, ROLANT, VOLMAT

A NOS CAMARADES D'INTERNAT
DES HOPITAUX DE BESANÇON

INTRODUCTION

Le dosage du sucre sanguin est entré dans la pratique médicale courante et fournit actuellement de précieux renseignements sur le métabolisme des glucides dans l'organisme. Il est toutefois curieux de constater les divergences extrêmes qui existent entre les résultats fournis par les auteurs au sujet des variations de l'équilibre glycémique chez la femme enceinte normale. Certains parlent d'une hyperglycémie de gestation, d'autres d'une légère hypoglycémie, d'autres enfin d'un taux de sucre normal. A quoi tiennent ces opinions contradictoires? En admettant que les dosages aient été effectués avec la plus scrupuleuse exactitude dans chacun des cas envisagés, il ne peut s'agir là que de divergences portant sur l'appréciation du taux normal du sucre sanguin chez la femme, en dehors de la période de gestation. Or, chaque procédé employé donne un chiffre de base différent.

Au surplus, les recherches histophysiologiques les plus récentes ont prouvé qu'au cours de la gestation, le pancréas endocrine entre en suractivité, et présente au microscope une structure tout à fait particulière.

C'est en nous basant sur ces dernières observations que nous avons repris l'étude de la glycémie chez la femme enceinte et dans le post-partum, en effectuant

des dosages précis du sucre sanguin au cours de ces périodes. Ce sujet nous a été proposé par M. le Professeur COLLIN et M. le Professeur agrégé Pierre FLORENTIN, à seul fin de vérifier sur la femme les hypothèses formulées au Laboratoire d'Histologie de Nancy au sujet des variations de l'équilibre glycémique de la période de gestation, variations en rapport avec les modifications structurales du pancréas appréciables au microscope. -

Pour compléter cette étude, il eût évidemment fallu pratiquer des dosages du sucre sanguin chez la femelle gestante, et confronter les résultats obtenus avec les dosages effectués chez la femme enceinte. Il ne nous a malheureusement pas été possible de mener de front ces recherches.

Malgré cette lacune, nous pensons que ce travail apporte quelques précisions sur la question de la glycémie gravidique; il servira en outre aux chercheurs qui voudront préciser nos données, en leur fournissant quelques hypothèses nouvelles concernant le déterminisme du déséquilibre glycémique de la femme enceinte.

CHAPITRE PREMIER

EXPOSÉ SUCCINCT DES MODIFICATIONS PROVOQUÉES PAR LA GESTATION DANS LE DOMAINE DES GLANDES ENDOCRINES

Sous l'influence de la gestation, il se produit dans l'ensemble des glandes endocrines une série de réactions dues à la présence du fœtus, et qui soulignent l'adaptation progressive de l'organisme maternel à cet élément nouveau greffé sur la muqueuse utérine. Ces perturbations sont d'importance variable suivant les glandes. Quelques-unes ont pu être enregistrées au microscope. Ces modifications structurales, qui sont caractéristiques de l'état de gestation, sont le plus souvent l'indice d'un hyperfonctionnement transitoire ou permanent, qui peut, dans certains cas, se traduire par des phénomènes pathologiques ou aggraver certains syndromes préexistants. Ces changements morphologiques correspondant à des perturbations physiologiques ont été résumés dans le rapport de MM. L. BROUHA et R. COLLIN à l'Association des physiologistes (1935). Nous nous sommes amplement inspirés de ce travail qui nous donne un exposé très intéressant de ces différentes perturbations causées par la gestation au niveau des glandes endocrines.

A) THYROÏDE ET GESTATION

Depuis longtemps on a constaté l'hypertrophie de la glande thyroïde au cours de la grossesse. Cette glande a été particulièrement étudiée chez la chienne, chez le cobaye et chez la femme. Le poids de la glande augmente manifestement, les follicules se multiplient, la colloïde s'accroît, de nouvelles vésicules se constituent. « La glande thyroïde de gravidité du cobaye passe au milieu de la gestation par une phase assez courte d'hyperactivité qui ne tarde pas à décroître pendant la seconde partie de la gestation. Au moment de la mise-bas et durant la lactation, on peut dire que la glande thyroïde a presque repris son aspect normal ».

Chez la femme on observe une phase d'activité cellulaire à partir du cinquième mois, puis une période de réaction colloïde qui atteint son maximum à la fin de la grossesse.

Au point de vue physiologique, on observe une augmentation du métabolisme de base, qui peut reconnaître entre autres causes, l'hyperactivité thyroïdienne. Il a été prouvé par ailleurs que le taux de l'hormone thyroïdienne est augmenté dans le sang pendant la gestation. Le rôle physiologique de l'hypertrophie gravidique de la thyroïde serait très important puisque certains auteurs auraient considéré: « cet état d'hyperthyroïdie comme nécessaire au déclenchement de l'accouchement ».

B) PARATHYROÏDE ET GESTATION

A côté de la thyroïde il faut réserver une place aux parathyroïdes. Quoique nous n'ayions pas sur ces glandes de nombreux renseignements anatomiques et histologiques, il est certain qu'une insuffisance parathyroïdienne bien tolérée, à l'état normal, peut occasionner des accidents de tétanie, au cours de la gestation.

P. FLORENTIN a étudié la parathyroïde de la femelle gestante du cobaye et il a noté leur hypertrophie considérable, ces glandes présentant alors des signes d'activité manifeste se traduisant par une augmentation de volume des cellules. Leur surcharge en formations lipoidiques a été du reste enregistrée par d'autres auteurs. Au point de vue physiologique cette hyperparathyroïdie s'expliquerait par le besoin de l'organisme maternel en calcium, ce dernier étant utilisé par le fœtus pour l'édification de son squelette. Ce calcium est emprunté à l'organisme maternel et mobilisé par l'hormone parathyroïdienne.

C) SURRÉNALES ET GESTATION

La surrénale présente elle aussi des modifications remarquables au cours de la gestation. GUIEYSSE-PELLISSIER puis d'autres après lui, parmi lesquels nous pouvons citer J. WATRIN, montrèrent l'augmentation de poids de la surrénale au cours de la grossesse; cette hypertrophie porte surtout sur la zone

fasciculée de la corticale, et la zone réticulée. Il semble se produire une véritable exaltation des fonctions cholestérogéniques et pigmentaires de la glande surrénale.

On sait en effet que la zone fasciculée de cette glande renferme surtout des enclaves lipidiques de nature cholestérique et de ce fait jouerait un rôle antitoxique. L'hypertrophie des cellules de la fasciculée pourrait être déclenchée par la présence de l'œuf et du placenta fœtal.

Il a été démontré en outre par ENARY et ATWELL en 1933 qu'il existe des relations étroites entre l'hypophyse et la surrénale, et à la suite d'expériences portant sur des rats et consistant en injections sous-cutanées de préparations d'hypophyse de mouton, il semble bien « qu'il existe une hormone spéciale de l'hypophyse qui conditionne l'hypertrophie de la capsule surrénale ». C'est « la cortico-stimuline » de RIVOIRE, que COLLIPS a dénommée « l'hormone adrénotrope », et ANSELMINO et HOFFMANN « l'hormone corticotrope ». Elle a pour propriétés de déterminer une hypersécrétion cortico-surrénale qui par ailleurs produit une augmentation considérable du glycogène hépatique.

« Les modifications gravidiques de la cortico-surrénale seraient donc liées en partie à un surfonctionnement préhypophysaire ».

D) EPIPHYSE ET GESTATION

La physiologie de l'épiphyse est encore peu connue, et à plus forte raison les données sur sa structure gravidique sont-elles restreintes. Retenons toutefois les résultats obtenus par DESOGUS qui lui permettent de conclure « que durant la gravidité et pendant la mise-bas, la glande pinéale offre une structure histologique correspondant à un état marqué d'involution ». C'est une manifestation de l'antagonisme hypophyso-pinéal. Malgré le peu de données physiologiques que nous possédons actuellement sur cette glande, plusieurs auteurs et en particulier CALVET ont indiqué cet antagonisme. Ils pensent que l'épiphyse aurait un rôle déterminé « dans le développement sexuel, dont la nature exacte reste encore inconnue ».

Passons à l'hypophyse de gestation à laquelle de nombreux travaux ont été consacrés.

E) HYPOPHYSE ET GESTATION

Beaucoup d'histologistes ont étudié l'hypophyse de gestation; cette étude est difficile, en raison de la structure très complexe de cette glande et de ses réactions différentes semble-t-il suivant les espèces considérées. Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur l'origine des différents types cellulaires de cette glande; les uns les déclarent de souche unique et se rapportant à une même espèce cellulaire, les autres les classent dans plusieurs groupes complètement distincts et autonomes comprenant plusieurs formes.

Bref si cette discussion divise certains auteurs : « un fait sur lequel tout le monde est d'accord, c'est l'augmentation de volume et de poids de la glande pituitaire pendant la gestation » (R. COLLIN).

Récemment M. WEIS dans sa thèse a fait une étude complète et précise de la structure de cette glande, avant, pendant et après l'accouchement chez le cobaye. Il conclut que pendant la gestation : « un remaniement considérable se produit très précocement dans le lobe antérieur seul ; dans les derniers jours de la gestation la colloïde imprègne fortement les cellules ; enfin pendant toute la durée de la gestation l'excrétion du produit élaboré est insignifiante ou s'effectue au ralenti ».

L'auteur interprète ces différents aspects histologiques en disant que « la glande pituitaire du cobaye est en état d'hypofonctionnement pendant la gestation ».

Pendant la parturition « le nombre des cellules chromophiles constituant le lobe antérieur est encore important, puis celles-ci s'hypertrophient, se gonflent ; les noyaux sont clairs, le cytoplasma finement granuleux, sans affinité tinctoriale ou à peine teinté en rose très pâle par l'éosine ».

Une heure après l'accouchement, le tableau change notablement « L'adénohypophyse se libère entièrement de tous les produits chromophiles accumulés dans les cellules et elle passe vers la 24^e heure par un stade absolument chromophobe. Ce stade est transitoire : 48 heures après l'accouchement les cellules éosinophiles réapparaissent et la structure de la glande redevient normale vers le cinquième jour ».

Toutefois, R. COLLIN et P. FLORENTIN ont montré plus récemment que la chromophobie de l'hypophyse antérieure persiste pendant toute la période de l'allaitement et semble due à l'excrétion continue d'une hormone galactogène.

F) PANCRÉAS ET GESTATION

De même que toutes les autres glandes à sécrétion interne que nous venons de citer, le pancréas endocrine présente des modifications durant la gestation; modifications intéressant sa structure histologique et son activité physiologique. Nous n'insisterons pas davantage puisque tel est l'objet de notre travail, et nous réservons à un chapitre suivant l'étude morphologique de la glande endocrine du pancréas au cours de la grossesse.

L'étude du pancréas endocrine au cours de la gestation a été entreprise récemment au laboratoire d'histologie de Nancy. Comme le dit récemment PICARD (1936): « l'étude du métabolisme des hydrates de carbone chez la femme enceinte a posé bien des problèmes délicats, dont une solution reste encore à trouver ».

Si les recherches histologiques effectuées chez le cobaye permettent de penser que le pancréas de la femelle gestante est en état d'hyperactivité, il n'en reste pas moins vrai que le problème est encore très obscur, car certains physiologistes parlent d'hypoglycémie gravidique, tandis que d'autres trouvent de l'hyperglycémie, et qu'enfin certains auteurs ont pu nier toute modification du pancréas au cours de la grossesse.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier la glycémie des femmes enceintes, en essayant de confronter nos résultats avec ceux des histologistes de l'Ecole de Nancy qui ont pu nous guider dans nos recherches. Nous apportons ici une modeste contribution à la question, et sans prétendre à trancher un débat qui nous apparaît encore digne d'être plus profondément élucidé, nous n'en avons pas moins la certitude d'avoir contribué à la faire progresser vers sa solution définitive, en vérifiant dans une certaine mesure les hypothèses suggérées par les recherches histologiques.

Voici le plan de notre travail: dans un premier point, nous exposerons les données actuelles sur les modifications de la glycémie au cours de la gestation, puis nous donnerons nos références personnelles sur ce sujet; dans un second chapitre, nous indiquerons les résultats fournis par l'examen histologique du pancréas chez la femelle gestante; enfin, nous essaierons d'expliquer le déterminisme des modifications du pancréas endocrine au cours de la grossesse par le mécanisme des interactions glandulaires, dont la gestation nous permet d'apprécier toute la portée.

CHAPITRE II

MODIFICATIONS DE LA GLYCÉMIE AU COURS DE LA GESTATION ET DANS LE POST-PARTUM

Historique et recherches personnelles

I. — HISTORIQUE

Depuis plusieurs années le problème des variations de la glycémie au cours de la grossesse a suscité de nombreuses recherches. Tous les auteurs qui ont abordé cette question ne sont pas d'accord sur ce sujet, tant dans leurs résultats que dans leur interprétation.

M. WOLF (1928), dans sa thèse de médecine a fait un historique rapide du problème. Nous nous inspirons ici de ce travail.

En 1907, M. BAR et DAUNEY trouvaient une glycémie normale et M. DIDIER et PHILIPPE en 1921 une glycosurie et une lactosurie physiologique. « Ils concluaient qu'à terme la présence de sucre est constante dans les urines. Pour tous ces auteurs, l'hyperglycémie au cours de la gestation doit être tenue pour suspecte ».

Horace GRAY décèle parfois une glycémie à jeûn au cours de la gestation.

D'après OLORRE: pendant la dernière partie de la grossesse la glycémie est à peu près normale. Pendant le travail, dans un premier cas, il ne constate aucune déviation de la normale, dans la plupart des cas il trouve une élévation de la glycémie parfois médiocre, souvent dépassant la limite normale supérieure, dans quelques cas s'élevant même à une hauteur considérable. Enfin, pendant les couches, le pouvoir réducteur du sang diffère considérablement de la normale.

En 1922 MM. BOUTOT, CLOGNE et LANTUÉJOUL, concluent de leur étude sur les variations de la glycémie que: « près du terme on observe un léger degré d'hypoglycémie », qu'ils expliquent par l'augmentation de la masse totale du sang. Après l'accouchement ils trouvent « que la teneur du sang en sucre est plus élevée que chez la femme enceinte, plus élevée même que la teneur normale. La durée de l'allaitement ne semble pas influencer la glycémie ».

DELUCA en 1923 étudie la glycémie gravidique et trouve de l'hyperglycémie presque constante pendant la grossesse.

En 1924, MM. VIGNES et BARBARA distinguent:

1° La glycosurie gravidique simple ne s'accompagnant pas d'hyperglycémie.

2° Le diabète confirmé dans lequel l'hyperglycémie est plus élevée, la glycosurie plus importante.

En 1926, HEROLD étudie la régulation de la glycémie au cours de la grossesse avant et après l'accouchement.

Il distingue: 1° la première moitié de la grossesse: le diabète rénal n'apparaît qu'à ce moment sous l'in-

fluence de glandes endocrines, probablement du corps jaune.

2° La seconde moitié de la grossesse: il y a hyper-vagotonie chez la femme enceinte et le dosage donne un chiffre voisin de la normale, plutôt même inférieur: quand le travail commence, le taux du sucre augmente et on observe de l'hyperglycémie au moment des fortes douleurs.

L'auteur est d'accord avec BENTHIN et WALTHARD pour constater que le taux de la glycémie dans les derniers mois de la grossesse se trouve à la limite inférieure de la normale (0,55 à 0,74 pour 1.000), la moyenne pour une gestation normale. « Enfin lorsqu'il existe un diabète caractérisé, celui-ci s'atténue également dans la deuxième moitié de la gestation ».

En 1927, KNID-FABER pense que la glycémie n'est pas modifiée dans la grossesse mais que c'est le seuil rénal qui s'abaisse.

BERMANN nie toute modification de la glycémie et WEIL constate une hyperglycémie.

Enfin WOLF dans sa thèse de médecine (1928) a étudié les variations de la glycémie chez la femme enceinte et dans le post-partum. L'auteur conclut entre autres: « Dans les vingt jours qui précèdent l'accouchement il est constant de trouver de l'hyperglycémie légère à jeûn, et de l'hyperglycémie provoquée plus considérable que normalement ».

Nous pouvons donc, avec PICARD (1936), conclure de ce bref historique que « le problème de la régulation du taux de la glycémie a suscité depuis des années

des recherches de tous ordres et donne encore lieu actuellement aux opinions les plus contradictoires; ce fait à lui seul en indique toute la complexité ».

II. — RECHERCHES PERSONNELLES

A) MATÉRIEL ET TECHNIQUE

Nous nous étions proposé d'étudier successivement la glycémie chez les femmes enceintes, puis chez le cobaye, en période de gestation. Faute de temps nous en avons été réduit à ne faire nos dosages que chez la femme au cours de la gestation et dans le post-partum.

En chimie biologique, nombreuses sont les méthodes qui sont susceptibles de servir à l'analyse quantitative des sucres. En pratique les méthodes de réduction sont les seules que l'on utilise couramment pour les dosages de la glycémie en raison de leur commodité et de leur grande sensibilité.

La méthode de A. BAUDOUIN et de J. LEWIN que nous avons employée n'est pas à l'abri de toute critique, et en exposant notre technique nous montrerons comment nous nous sommes efforcés de réduire au minimum les causes d'erreurs qui entraîneraient de fausses conclusions.

C'est dans le laboratoire de M. le Professeur LAMBERT et sous la direction de M^{lle} HENNEQUIN que nos expériences ont été réalisées (qu'ils veuillent bien accepter ici l'hommage de notre gratitude). L'organisation de ce laboratoire et l'instrumentation très cor-

recte qui nous a été confiée nous ont grandement facilité la tâche.

Nous résumerons brièvement la méthode employée.

a) *Prise de sang.* — Nous avons opéré sur 1 cm³ de sang veineux, pris au lieu d'élection avec les règles d'asepsie ordinaires.

b) *Désalbumination.* — Dans un verre à pied de 50 cm³ environ muni d'un petit agitateur, on met 4 cm³ d'eau distillée, on ajoute 1 cm³ de sang et on lave la pipette dès que le sang est laqué; on ajoute 1 cm³ d'un réactif nitro-mercurique spécial, on agite, il se forme un coagulum noirâtre qui s'épaissit d'abord, puis se fluidifie à nouveau. On ajoute alors 1 cm³ de soude normale pure du sodium.

(N.-B.). — Toutes ces adjonctions sont faites goutte à goutte et sous agitation soigneuse pour éviter des concentrations locales qui pourraient provoquer des réactions secondaires. La majeure partie de l'excès de mercure est précipitée à l'état d'oxyde jaune.

Après une ou deux minutes, on ajoute de l'eau distillée jusqu'à l'obtention d'un volume total de 30 cm³. On agite, on filtre, et l'on obtient de 23 à 25 cm³ d'un filtrat limpide neutre, parfaitement désalbuminé et ne renfermant que des traces de mercure.

c) *Réduction.* — On dose sur 15 cm³ du filtrat. Il suffira de multiplier par 2 pour avoir la teneur en teneur en sucre de 1 cm³ de sang.

On se sert du réactif mercuro-sodique que l'on ajoute aux 15 cm³ de filtrat dans une fiole d'Erlenmeyer. Ce réactif se compose d'une solution iodo-mercurielle et d'une solution alcaline. on en met 1 cm³ de chaque.

La fiole est alors immergée dans un bain-marie bien bouillant. Au bout de trois minutes on retire et on refroidit. La réduction a provoqué la séparation du mercure.

d) *Dosage du mercure.* — Au moyen d'une pipette exacte on ajoute 2 cm³ de la solution suivante (1) qui au contact de l'iodure va dégager de l'iode en quantité correspondant à 1 cm³ d'iode décínormal ou 10 cm³ d'iode centi-normal.

(1) Solution iodate-acide sulfurique.

Les premières gouttes de cette solution servent à neutraliser l'alcalinité du mélange, puis l'iode prend naissance et attaque le mercure.

Dès que la dissolution est achevée on titre l'excès d'iode au moyen d'hyposulfite centi-normal en présence de réactif de Tronsdorff.

Calcul des résultats. — Si dans le dernier temps du dosage, on a ajouté n cm³ d'hyposulfite exactement centi-normal la quantité de glucose oxyde est donnée par la formule :

$$x = \frac{10 - n}{2.48}$$

Comme 1 cm³ de sang est amené à 30 cm³ et que le dosage est fait sur 15 cm³ du filtrat, la glycémie en grammes par litre est de :

$$\frac{10 - n}{1,24}$$

Pour être rigoureux nous avons étalonné avant chaque série de dosage la solution d'hyposulfite centi-normal à l'aide de la solution iodate-acide sulfurique.

Nous avons dans nos calculs fait également la correction indiquée par BAUDOUIN.

Car du fait de la dilution au centième de l'hyposulfite normal il y a souvent de légères discordances. Par exemple les 2 cm³ d'iodate correspondront à 9,94 d'hyposulfite dilué: celui-ci sera donc un peu trop fort. Supposons qu'il ait fallu en verser n cm³ dans le dosage. Pour être exact il faut calculer la quantité correspondant à ces n cm³ en hyposulfite exactement centi-normal. Il faudra une quantité q. un peu plus grande; elle devra être soustraite de 10 pour calculer le glucose.

$$x = \frac{10}{9,94} \times \frac{9,94 - n}{1,24}$$

N.-B. — D'après cette méthode, BAUDOUIN considère le chiffre d'une glycémie normale comme variant entre 0 gr. 80 et 0 gr. 85 ou 0 gr. 90 pour 1.000.

B) EXPÉRIENCES PERSONNELLES ET RÉSULTATS

Nous avons dosé le sucre dans le sang de 18 femmes à la Maternité de Nancy, dont 10 en état de gestation et 8 durant le post-partum.

On sait que la glycémie est influencée par l'ingestion des hydrates de carbone, aussi nous sommes-nous efforcé de diminuer autant que possible ce facteur d'erreur.

Sur les 10 femmes pendant la gestation, 6 étaient à jeun depuis 15 heures environ (1, 2, 3, 4, 5, 6) et 4 depuis 5 à 6 heures environ.

Les huit femmes étant dans le post-partum étaient à jeûn également depuis 5 à 6 heures environ.

L'idéal eût été que toutes fussent à jeûn depuis 12 à 15 heures, mais la quantité d'hydrates de carbone qu'elles pouvaient avoir ingérés étant jugée minime, un laps de temps de 12 à 15 heures s'étant écoulé pour plusieurs, 5 à 6 heures pour d'autres, entre un très léger repas (petit déjeuner du matin) et la prise de sang; de plus n'ayant jamais constaté de véritable hyperglycémie et les résultats étant d'ailleurs sensiblement égaux chez les unes et les autres dans les deux groupes, nous pensons qu'il nous est possible d'écarter cette cause d'erreur dans notre interprétation.

Notre prise de sang faite au pli du coude et recueillie immédiatement sur une pincée de fluorure de sodium pour éviter toute glycolyse, nous avons fait notre désalbumination le plus rapidement possible dans la demi-heure suivante et après avoir toujours suivi la technique indiquée plus haut nous avons obtenu les résultats suivants:

DOSAGES DU SUCRE SANGUIN (sang veineux)

1) Femmes en état de gestation

(à jeun depuis 15 heures environ)

	Mois de grossesse	Glycémie
(1) M ^{me} B..., multipare	7	0 gr. 71
(2) M ^{me} L..., multipare	9	0 gr. 76
(3) M ^{me} Si..., multipare	7 1/2	0 gr. 66
(4) M ^{me} Co..., multipare	1 1/2	0 gr. 83
(5) M ^{me} D..., multipare	6	0 gr. 80
(6) M ^{me} A..., multipare	8	0 gr. 57

(à jeun depuis 5 heures environ)

(7) M ^{me} Th..., multipare	8	0 gr. 84
(8) M ^{me} Ar..., multipare	7	0 gr. 71
(9) M ^{me} V..., multipare	7	0 gr. 75
(10) M ^{me} Gr..., multipare	3	0 gr. 86

2) Femmes dans le post-partum

(à jeun depuis 5 à 6 heures environ)

	Nombre de jours après l'accouchement	Glycémie
(1) M ^{me} An..., primipare	2	0 gr. 70
(2) M ^{me} D..., multipare	6	0 gr. 89
(3) M ^{me} S..., multipare	3	0 gr. 75
(4) M ^{me} J..., multipare	5	0 gr. 80
(5) M ^{me} X..., primipare	5	0 gr. 90
(6) M ^{me} P..., multipare	8	0 gr. 95
(7) M ^{me} Ve..., multipare	5	0 gr. 87
(8) M ^{me} Vui..., multipare	6	0 gr. 90

C) INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Interprétons les résultats obtenus: Parmi les femmes en état de gestation, nous en trouvons sept, dont:

- N° (1) avec 0 gr. 71 de glucose au 7^e mois.
- N° (2) avec 0 gr. 76 de glucose au 9^e mois.
- N° (3) avec 0 gr. 66 de glucose au 7^e mois.
- N° (5) avec 0 gr. 80 de glucose au 6^e mois.
- N° (6) avec 0 gr. 57 de glucose au 8^e mois.
- N° (8) avec 0 gr. 71 de glucose au 7^e mois.
- N° (9) avec 0 gr. 75 de glucose au 7^e mois.

Donc toutes ces femmes présentent une hypoglycémie manifeste puisque d'après la méthode employée la glycémie normale oscille entre 0 gr. 80 et 0 gr. 85-0 gr. 90.

Elles sont toutes dans le dernier tiers de leur grossesse, du sixième au neuvième mois.

D'autre part:

- N° (4) M^{me} Co..., avec 0 gr. 83 de glucose à 1 mois 1/2.
- N° (10) M^{me} Gr..., avec 0 gr. 86 de glucose au 3^e mois.

sont deux femmes ayant une glycémie sensiblement normale. Ceci peut s'expliquer du fait de l'âge de leur gestation. Elles sont toutes deux au début de leur grossesse et comme nous le verrons dans l'étude histologique du pancréas de gestation, ce dernier ne se transforme que lentement. Les modifications du pancréas endocrine sont assez tardives, comme celles de la glande thyroïde, qui semble commander dans

une certaine mesure la mise en branle des processus pancréatiques.

Nous relevons toutefois une exception dans nos dosages : c'est le cas de M^{me} T. avec 0 gr. 84 de glucose au huitième mois. Ce cas aberrant peut être expliqué par le fait que nous nous trouvons en présence d'une femme dont la glycémie était plus élevée qu'à l'état normal et que la grossesse avec la perturbation qu'elle apporte dans tout le domaine des glandes à sécrétion interne a contribué à ramener à son état normal. Car « l'hypoglycémie des derniers mois de la grossesse se manifeste aussi d'une façon relative à l'état pathologique. Dans le cas de glycosurie gravidique simple on observe d'une façon constante la diminution ou même la disparition de la glycémie dans les derniers mois » (PICARD).

On peut aussi se demander si cette femme dans un repas antérieur aurait ingéré des hydrates de carbone en grande quantité ?

Quoiqu'il en soit nous pouvons d'après les résultats obtenus affirmer une hypoglycémie légère pour certaines femmes, plus forte pour d'autres vers la fin de l'état de gestation.

Parmi les femmes se trouvant dans le *post-partum* nous en trouvons six, dont :

N° (2) M^{me} D..., avec 0 gr. 89 de glucose le 6^e jour après l'accouchement.

N° (4) M^{me} J..., avec 0 gr. 80 de glucose le 5^e jour après l'accouchement.

N° (5) M^{me} X..., avec 0 gr. 90 de glucose le 5^e jour après l'accouchement.

N° (6) M^{me} P..., avec 0 gr. 95 de glucose le 8^e jour après l'accouchement.

N° (7) M^{me} Ve..., avec 0 gr. 87 de glucose le 5^e jour après l'accouchement.

N° (8) M^{me} Vui..., avec 0 gr. 93 de glucose le 6^e jour après l'accouchement.

Toutes ces femmes ont accouché depuis cinq jours au minimum et huit jours au maximum.

Elles ont toutes une glycémie se rapprochant du taux de la normale 0 gr. 87-0 gr. 90, ceci concorderait bien avec les données histologiques puisque « tous les phénomènes observés sur le pancréas endocrine régressent rapidement après l'accouchement et au bout de 4 jours, l'aspect histologique se rapproche déjà beaucoup de l'aspect normal ».

D'autre part nous sommes en présence de deux femmes :

N° (1) M^{me} A..., avec 0 gr. 70 de glucose le 2^e jour après l'accouchement.

N° (3) M^{me} S..., avec 0 gr. 75 de glucose le 3^e jour après l'accouchement.

Ceci justifierait le point de vue de BENTHIN, FREY-WALTHARD et HAROLD qui d'après leurs travaux ont montré que chez la femme la glycémie après « s'être élevée progressivement à partir du début du travail, puis de plus en plus rapidement pour atteindre au moment de l'expulsion un maximum fortement hyperglycémique, tombe ensuite brusquement au-dessous de la normale pour remonter peu à peu au cours du post-partum ».

M^{me} A... et M^{me} S.. étaient au moment de l'expérience à leur deuxième et troisième jour après leur accouchement et le taux de leur glycémie 0 gr. 70 et 0 gr. 75 remontait peu à peu pour arriver sans doute à la normale vers le sixième ou huitième jour.

D) CONCLUSIONS

D'après nos résultats nous sommes en contradiction avec certains auteurs et en particulier M. WOLF qui trouve une hyperglycémie notoire dans les mois précédant l'accouchement.

Nous reparlerons des conclusions de cet auteur après avoir étudié les aspects histologiques du pancréas endocrine au cours de la gestation et dans le post-partum.

Quoiqu'il en soit, nous sommes bien en présence au cours de la gestation d'une hypoglycémie légère mais certaine et la courbe glycémique tend à remonter progressivement dans les jours qui suivent l'accouchement pour arriver à la normale à partir du cinquième ou sixième jour.

CHAPITRE III

MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DU PANCRÉAS AU COURS DE LA GESTATION ET DU POST-PARTUM

Pour donner plus d'intérêt à nos recherches il eût évidemment fallu pouvoir confronter les résultats fournis par les dosages du sucre sanguin au cours de la gestation chez la femme et les modifications structurales du pancréas endocrine de femmes normales décédées au cours de la grossesse. Des difficultés d'ordre pratique, et en particulier l'absence presque complète d'autopsies chez les femmes enceintes normales nous ont conduit à n'utiliser comme matériel d'étude que l'animal de laboratoire. Nous avons choisi le cobaye, animal dont les variations de l'équilibre endocrinien sont déjà bien connues au cours de la gestation, et dont les différentes glandes à sécrétion interne ont déjà fait l'objet, principalement au Laboratoire d'Histologie de Nancy, de descriptions détaillées. Durant ces dernières années, en effet, les travaux de P. FLORENTIN sur les glandes thyroïdes et parathyroïdes, de M. WEIS, sur l'hypophyse ont permis de suivre pas à pas, au cours de la grossesse, les

perturbations provoquées par la gestation dans ces glandes à sécrétion interne. Rappelons aussi les travaux de J. WATRIN sur la glande surrénale, recherches qui ont définitivement établi l'existence d'une hyperplasie cortico-surrénale chez la lapine, au cours de la seconde période de la gestation.

Disons toutefois que ROSENLOECHER (1932) a pu observer néanmoins un nombre assez élevé de pancréas de femmes enceintes pour pouvoir affirmer l'existence d'une hyperplasie langerhansienne manifeste, au cours de la gestation, et analogue à celle que nous avons pu relever chez l'animal.

Il nous sera donc possible d'homologuer les résultats obtenus.

C'est dans le Laboratoire d'Histologie de Nancy et sous la direction de M. le Professeur R. COLLIN qu'ont été entreprises par MM. P. FLORENTIN et D. PICARD, l'étude et les expériences de nature diverse dans le but d'éclairer l'histophysiologie des îlots de Langerhans au cours de la gestation et du post-partum. Les auteurs ont bien voulu nous faire part de leurs résultats et de leurs conclusions et nous permettre de les utiliser pour compléter notre travail, ce dont nous les remercions vivement.

I. — HISTORIQUE

En 1920, M. ARON a observé au cours de la gestation chez certaines espèces une modification gravidique du pancréas portant sur les lobules endocrines sous-péritonéaux. Il s'agit d'une autolyse localisée.

On trouve des nappes protoplasmiques d'aspect plasmodial, de la largeur de 2 à 3 acini, à bord externe nettement découpé et en continuité, par leur partie interne, avec les culs-de-sac sécréteurs voisins. Ces nappes sont tantôt minimes, tantôt importantes. Il y a une dégénérescence du protoplasma et des noyaux qui peuvent même disparaître complètement à la périphérie de la lésion.

Cet aspect a été observé chez la chauve-souris, la chèvre, la brebis et la truie.

Chez la femme, vers la fin de la grossesse, le même auteur constate, en de nombreux points de la périphérie glandulaire et toujours, fait intéressant, au niveau de la face antérieure seule de l'organe, de plages de dégénérescence entamant profondément le parenchyme et se prolongeant sur une étendue inconstante.

ARON, en terminant déclare: « La conclusion de nos observations est que si l'on ne peut exclure de façon absolue la possibilité de l'autolyse périphérique en dehors de la grossesse du moins ne se présente-t-elle alors qu'avec une rareté et sous une forme extrêmement discrète (cas observé chez une chauve-souris mâle) ».

АКЕHI, en 1930, a comparé histologiquement le pancréas de la lapine gravide et dans l'état puerpéral au pancréas normal. Le même auteur a étudié les rapports de la sécrétion interne du pancréas avec les fonctions génitales de la femelle du cobaye; il constate surtout l'augmentation du parenchyme langerhansien avec prolifération cellulaire surtout marquée pour les cellules B. de LAGUESSE; ces modifica-

tions disparaîtraient presque immédiatement après l'accouchement.

En 1932, ROSENLOECHER a étudié les modifications du pancréas au cours de la gestation chez l'animal et chez la femme. Il a constaté chez la souris et le rat une forte hypertrophie des îlots de Langerhans augmentés dans leur nombre; les cellules sont volumineuses, de disposition un peu lâche. Le cytoplasma est clair et le noyau très coloré. L'auteur a prélevé au cours d'autopsies, des pancréas de femmes mortes pendant la grossesse ou peu de temps après avoir accouché et il a constaté que les îlots étaient augmentés de taille et de nombre; leur teinte claire tranche sur l'aspect foncé du parenchyme acineux. Les cellules sont plus nombreuses avec un noyau plus coloré. On a l'impression d'un tissu en hyperfonctionnement. Tous ces phénomènes régressent rapidement après l'accouchement.

CRAMER, en 1933, a étudié les modifications des îlots de Langerhans pendant la gestation et dans diverses conditions. Il s'est adressé au rat et à la souris et conclut à peu près ainsi: « Les îlots de Langerhans sont des organes d'une extrême plasticité, qui se modifient d'une façon évidente dans certaines conditions physiologiques. Des modifications plus considérables ont été observées au cours de la gestation: néoformation considérable de tissu insulaire aux dépens de cellules centroacineuses ».

Enfin, récemment P. FLORENTIN, D. PICARD et M. WEIS, ont repris cette étude chez le cobaye et ont précisé les modalités de l'hyperplasie langerhansienne.

II. — LE PANCRÉAS DE LA FEMELLE GESTANTE

*(Recherches effectuées au Laboratoire d'Histologie
de la Faculté de Médecine de Nancy)*

Si les modifications du pancréas exocrine sont bien connues et ont fait l'objet de nombreuses recherches microscopiques, il n'en va pas de même du pancréas endocrine dont on connaît bien l'histogenèse, mais dont les caractéristiques sécrétoires méritent des études plus poussées qu'elles ne l'ont été jusqu'à présent.

Le pancréas endocrine est caractérisé par ce fait qu'il est constitué par un tissu extrêmement labile, à limites imprécises, noyé dans l'épaisseur du parenchyme exocrine avec lequel il est plus ou moins confondu par endroits. Les variations des îlots de Langerhans ne seront donc appréciables que si l'on s'en réfère à des examens d'organes normaux et si on les compare à des organes dont on soupçonne l'hyperfonctionnement. Il nous est donc indispensable, avant toute autre chose, de définir le pancréas endocrine à l'état de repos relatif et de rechercher si la gestation provoque au niveau du parenchyme langerhansien des modifications indiscutables, appréciables au microscope avec les techniques histologiques courantes.

Le pancréas est un glande amphicrine (exocrine et endocrine), qui présente deux types cellulaires bien distincts et adaptés à des fonctions déterminées : la cellule *acineuse*, qui élabore, sécrète et excrète dans

les canaux pancréatiques un produit tenant en dissolution des ferments spécifiques, et la cellule *Langerhansienne*, dont l'activité sécrétoire donne naissance à une ou plusieurs hormones, excrétées dans le sang et dont la mieux connue est l'insuline.

La glande endocrine du pancréas se différencie très tôt chez l'embryon. LAGUESSE a montré (1894) qu'au cours de l'histogénèse du pancréas, les cordons pancréatiques primitifs présentent, à côté des cellules épithéliales claires constituant la majorité de l'ébauche, des éléments à cytoplasme chromophile, les *cellules troubles*, devancières des cellules endocrines. Ces cellules se multiplient pour constituer des amas, les *îlots de Langerhans primaires* qui dégénèrent par la suite et sont remplacés par des *îlots secondaires*, qui naissent de la transformation des cavités sécrétantes. Le maître lillois admet l'origine acineuse des îlots, qui, par ailleurs, peuvent se transformer à nouveau en éléments acineux. C'est la «théorie du balancement», qui est en général adoptée à l'heure actuelle. Quelques auteurs (WEICHELBAUM et KYRLE, 1909), ont pensé que les îlots dérivent des canaux excréteurs, c'est une variante possible des observations de LAGUESSE et de la plupart des auteurs qui ont adhéré aux conclusions de cet histologiste.

M. ARON (1922) a confirmé les données de LAGUESSE, toutefois, il pense que les îlots primaires ne sont pas tous voués à la dégénérescence. Chez le cobaye, le porc et l'homme, ils peuvent donner naissance à des îlots de Langerhans définitifs. Les recherches d'ARON ont prouvé au surplus, que l'activité

glycogénétique du foie du fœtus dépend du degré de développement des îlots de Langerhans secondaires, et que chez le cobaye, cette fonction est d'apparition relativement tardive; elle n'est fermement installée qu'à partir du 50^e jour de la gestation, et correspond à la mise en jeu de la thyroïde fœtale. La notion des corrélations endocriniennes découle nettement de ces premières recherches et fut reprise par de nombreux auteurs qui confirmèrent et amplifièrent cette intéressante hypothèse.

Chez l'adulte, LAGUESSE a confirmé les données acquises chez l'embryon. Les îlots de Langerhans définitifs ne sont pas immuables, ils se développent, s'accroissent aux dépens du parenchyme acineux, et peuvent, en outre, se différencier et reprendre la structure d'éléments exocrines.

Rappelons succinctement la morphologie du parenchyme langerhansien. Chez toutes les espèces étudiées, les îlots de Langerhans se présentent comme de petites masses épithéliales, généralement arrondies ou ovoïdes, à contours plus ou moins nets, de volume très variable. Certains atteignent 200 μ de diamètre moyen, d'autres n'ont que quelques dizaines de microns; en général, les îlots sont de volume moyen chez un adulte normal, et occupent la région centrale des lobules pancréatiques. D'après BRANCA, on peut en compter 150 par centimètres carré de surface lobulaire. Quelques îlots, chez le cobaye, occupent les zones externes des lobules; certains sont littéralement extériorisés et peuvent se rencontrer dans le tissu conjonctif interlobulaire, au voisinage des canaux ex-

créateurs et, parfois, des ganglions sympathiques (VAN CAMPENHOUT). Structuralement parlant, ces îlots sont formés de cellules claires, beaucoup moins colorables par les colorants basiques que les cellules acineuses. Ils tranchent donc nettement sur le parenchyme exocrine. Cette individualisation est parfois soulignée du fait de la présence d'une fine capsule collagène à la périphérie de l'îlot. Les cellules glandulaires, groupées en cordons pleins, tortueux, anastomosés par places, dessinent un véritable réseau, dont les mailles sont occupées par des capillaires sanguins revêtus par un endothélium à noyaux plus ou moins saillants.

Les cellules langerhansiennes ont pu être décrites comme se présentant sous deux types morphologiques différents. Les unes sont chromophobes, ce sont les plus nombreuses, aussi les a-t-on désignées sous le nom de cellules principales. D'autres, plus rares, inégalement réparties dans la masse insulaire, sont caractérisées par leur colorabilité par les réactifs acides. Elles renferment, en effet, des grains très fins et très nombreux, résistant à l'alcool, et colorables par l'éosine. Les cellules principales ont reçu des appellations différentes suivant les auteurs: LANE (1907) les désigne sous le nom de cellules β , LAGUESSE et GONTIER DE LA ROCHE (1902-1903), sous le nom de cellules du type II; les cellules chromophiles sont désignées par LANE sous le nom de cellules Λ : elles correspondent aux cellules du type I de LAGUESSE et GONTIER DE LA ROCHE. En réalité, toutes les cellules des îlots sont granuleuses: seule la solubilité des

grains dans l'alcool varie suivant les types cellulaires, les grains acidophiles étant alcool-résistants. Du reste, il semble que l'un et l'autre type cellulaire ne sont que les mêmes éléments à différents stades du cycle sécrétoire. Leur produit d'élaboration varie dans l'un et l'autre cas, et nous verrons plus loin quelles conclusions il est permis de tirer de cette observation. P. FLORENTIN et D. PICARD ont, du reste, tout récemment décrit des formes intermédiaires entre les cellules I et II de LAGUESSE (1936).

Les îlots de Langerhans, dans certains cas, renferment dans leurs zones périphériques, des éléments cellulaires, à cytoplasma basophile et strié qui rappellent les cellules acineuses; certaines cellules langerhansiennes peuvent du reste entrer dans la constitution de certains territoires exocrines appartenant aux acinis adjacents aux îlots. Il s'agit là de figures de substitution qui illustrent d'une façon remarquable l'hypothèse de LAGUESSE au sujet du balancement acino-insulaire. Nous y reviendrons plus loin.

L'hyperplasie du tissu langerhansien, peu évidente au début de la gestation, est remarquable dans la deuxième période de la gravidité chez le cobaye. Dans le courant du deuxième mois de la gestation, on assiste à une prolifération considérable des cellules endocrines aboutissant à une hyperplasie manifeste du parenchyme insulaire. Ainsi que P. FLORENTIN et D. PICARD l'ont montré, l'hyperplasie des îlots endocriniens se produit suivant deux mécanismes différents: d'une part les îlots de Langerhans préexistants subissent une augmentation de volume considérable

(on peut en rencontrer qui présentent des dimensions inusitées chez la femelle non gravide); d'autre part de nombreux îlots jeunes peuvent prendre naissance au sein du parenchyme exocrine. Suivant les cas, l'un ou l'autre processus hyperplasique l'emporte, mais il semble qu'ils ne soient jamais franchement dissociés. A ces modifications volumétriques correspondent des modifications cytologiques remarquables sur lesquelles nous insisterons tout à l'heure.

Les îlots en voie d'hyperplasie, à l'encontre des îlots stabilisés, sont toujours de forme irrégulière; leur contour découpé empiète sur le parenchyme exocrine avoisinant. La vascularisation de ces îlots est intense: les capillaires fortement dilatés présentent un revêtement endothélial qui fait une très forte saillie dans la lumière vasculaire. Les cellules langerhansiennes apparaissent, plus encore qu'à l'état normal, de taille et de volume très variable. On note des noyaux géants, en très grand nombre, et des signes de division directe et indirecte, signes qui sont très rarement observés dans le pancréas de la femelle non gravide.

L'activité fonctionnelle des îlots se traduit morphologiquement par une chromophilie très accentuée des cellules glandulaires. Les îlots sont parfois uniquement constitués par des travées de cellules éosinophiles, répondant aux cellules du type I de LAGUESSE. Ces éléments, de forme polyédrique, présentent un diamètre moyen de $12\ \mu$ environ. Leur noyau, vésiculeux, renferme un gros nucléole chromatinien et quelques fines granulations chromatiques disposées sous la membrane nucléaire. Certaines cellules sont binu-

cléées, d'autres renferment un noyau géant en voie de division directe. Le cytoplasme présente de très fines granulations éosinophiles, une poussière de grains presque irrésolubles au microscope, plus denses au niveau de la région périnucléaire. Ces cellules caractéristiques peuvent, nous l'avons dit plus haut, constituer la masse totale de l'îlot. Dans d'autres cas, elles se groupent en cordons centraux ou marginaux; aucune disposition prédominante ne peut être vraiment enregistrée; plus rarement les cellules éosinophiles sont clairsemées et confèrent à la plage insulaire un aspect bigarré tout à fait caractéristique.

Il convient de noter qu'entre les cellules fortement éosinophiles et les cellules chromophobes existent toute une série d'intermédiaires plus ou moins chargées de grains. Tous les aspects peuvent en définitive être réalisés. On est en présence soit d'une éosinophilie disséminée et intense, soit d'une éosinophilie totale, intense ou discrète.

L'accroissement du volume des îlots constitués est un phénomène constant qui peut relever de deux causes principales. En premier lieu, il peut se produire une multiplication (par amitose et par mitose) des cellules langerhansiennes préexistantes. Il s'agit là d'un accroissement endogène qui s'accompagne, du reste, de poussées néoformatives intéressant le parenchyme acineux. Il n'est pas rare, en effet, de constater à la fois des figures de mitose dans les acini et les îlots de Langerhans: les deux phénomènes sont le plus souvent concomitants.

En second lieu, on peut constater l'accroissement périphérique des îlots par cytomorphose des cellules acineuses. Répondant à la théorie de LAGUESSE cette mutation constante d'éléments exocrines en cellules à polarité endocrine est un phénomène qui s'extériorise avec une netteté remarquable au cours du deuxième mois de la gestation chez le cobaye. Dans les zones marginales des îlots les images de transition acino-insulaires abondent : on constate la disparition progressive de la striation basale des cellules sécrétantes, le déplacement du noyau vers le centre de la cellule, l'éclaircissement du cytoplasma qui semble s'homogénéiser et prendre une affinité plus nette pour les colorants acides. Il s'agit d'une métamorphose des cellules exocrines en cellules insulaires. Cette métamorphose atteint progressivement les acinis situés au pourtour des îlots comme si le parenchyme langerhansien agissait, au niveau de ses zones marginales, comme un véritable centre d'induction morphogénétique déterminant la transformation endocrinienne des acinis voisins.

Nous avons déjà dit plus haut que de nouveaux îlots peuvent prendre naissance, au cours du deuxième mois de la gestation, en plein parenchyme exocrine. Il s'agit d'un accroissement numérique des îlots, fait constaté par de nombreux auteurs, et rapporté à la transformation de cellules glandulaires appartenant à tout l'arbre canaliculaire du pancréas. D'après les recherches de FLORENTIN et PICARD, trois mécanismes peuvent être invoqués dans cette hypergénèse langerhansienne ; les îlots peuvent prendre naissance

aux dépens des cellules centro-acineuses (LAGUESSE, CRAMER), aux dépens des cellules des passages de Boll (petits canalicules d'union entre les acinis et les canaux excréteurs), aux dépens enfin des cellules acineuses elles-mêmes, par métamorphose (LAGUESSE, SWALE-VINCENT et THOMPSON). Tous ces processus coexistent dans une même glande avec une plus ou moins grande fréquence, suivant les cas examinés. FLORENTIN et PICARD ajoutent à ces mécanismes une modalité nouvelle, qui consiste dans l'élaboration, par les cellules acineuses, d'éléments endocytaires qui prennent naissance dans le cytoplasma des cellules exocrines et se groupent, après expulsion, en petits îlots interstitiels. Cette conception répond au mécanisme de l'endocytogénèse, étudiée par R. COLLIN, dans la glande pituitaire.

Quoiqu'il en soit de la variété du mécanisme invoqué dans la néoformation des îlots de Langerhans, il convient de signaler que cette néoformation est un phénomène qui se produit avec une intensité toute particulière au cours de la gestation. C'est sur le pancréas des femelles gestantes qu'on peut suivre avec le plus de facilité les métamorphoses acino-insulaires décrites par LAGUESSE et que s'extériorise avec le plus de netteté la théorie du balancement.

Les caractères des îlots néoformés peuvent-ils nous renseigner sur leurs aptitudes sécrétoires? Il semble que les jeunes îlots ne présentent pas de caractère cytologique constant ou prédominant. Tantôt ils sont formés de cellules claires, tantôt de cellules éosinophiles, tantôt de cellules des deux types. Ce qu'il est

toutefois permis de penser, c'est que les deux types cellulaires ne sont que des états fonctionnels d'une seule et même cellule, et que, peut-être, les grains éosinophiles représentent une étape dans l'élaboration de l'insuline, puisque cette substance, soluble dans l'alcool, ne peut être décelée dans les préparations histologiques courantes.

A cette origine langerhansienne des produits de sécrétion interne du pancréas, et en particulier de l'insuline, est-il permis d'ajouter une autre source de produits endocriniens? Sans vouloir entrer ici dans le détail, signalons que certains auteurs ont découvert dans le pancréas, des figures assez curieuses d'inversion de polarité des cellules acineuses. LAGUESSE (1908), dans le pancréas humain, avait décrit des cellules granuleuses, éosinophiles, qui semblaient résulter d'une transformation endocrine des cellules acineuses. P. FLORENTIN (1933) retrouve des cellules, en très grande abondance, dans le pancréas d'une femelle gestante à la quatrième semaine de la gestation. FLORENTIN et PICARD (1936), décrivent à nouveau ces éléments granuleux chez des femelles gestantes à la sixième semaine, et chez des animaux traités par l'insuline et la posthypophyse.

Il s'agit de cellules acineuses qui renferment en plus ou moins grande abondance des grains acido-philés très fins, localisés au pôle basal des cellules à zymogène. Ces grains peuvent être expulsés par le pôle sanguin de la cellule qui les a élaborés, et tomber soit dans le tissu conjonctif périvasculaire, soit dans les vaisseaux sanguins. On ne les retrouve jamais

dans les canaux excréteurs. Ce processus est transitoire, il semble répondre à un besoin rapide de l'organisme en hormone, et met en liberté un produit semblable à celui qui est secrété par les îlots de Langerhans. Comme le pensent FLORENTIN et PICARD, « cette différenciation est vraisemblablement déclenchée par un phénomène humoral, car on peut l'observer dans des cas où l'on peut affirmer qu'il existe un déséquilibre endocrinien manifeste ». Ces auteurs ont reproduit ces structures par l'injection de posthypophyse et d'insuline.

Toutes ces modifications pancréatiques régressent aussitôt après l'accouchement. Le phénomène de régression doit être extrêmement rapide, car chez des femelles examinées quelques jours après la parturition, le pancréas semble avoir repris une structure absolument normale. Les îlots sont petits et faiblement colorables ; ils ne renferment plus aucune cellule chromophile : on ne rencontre plus de très petits îlots endocrines : les cellules acineuses ne présentent aucune enclave éosinophile. La poussée langerhansienne de la gestation s'est résorbée, par un mécanisme inverse de celui qui l'a engendrée, c'est-à-dire par une mutation exocrine des éléments insulaires. Ce retour à la normale mériterait d'être étudié dans tous ses détails, car il est assez difficile de se représenter par quel mécanisme des éléments cellulaires qui ont perdu tout contact avec l'arbre excréteur du pancréas, sont de nouveau intégrés au parenchyme exocrine. Il existe bien, semble-t-il, des régressions cellulaires, des dégénérescences localisées des îlots, mais le phé-

nomène le plus couramment observé consiste essentiellement dans la différenciation des cellules endocrines qui reprennent très rapidement la structure de cellules à zymogène.

Pour résumer, nous dirons que le fait essentiel qui résulte des plus récentes études sur le pancréas de gestation est l'hyperplasie langerhansienne déjà signalée par AKEHI, CRAMER et ROSENLOECHER. Chez le cobaye, l'hyperplasie se manifeste vers la quatrième semaine de la gestation et atteint son degré maximum aux environs de l'accouchement. A ce moment, le pancréas renferme des îlots volumineux, massifs, stabilisés, et de petits îlots miliars à limites imprécises. Dans ces îlots, les cellules chromophiles ne font jamais défaut, leur présence semble indiquer un état d'hyperfonctionnement transitoire qui s'atténue pour disparaître dans les premiers jours du post-partum. Cette multiplication des cellules langerhansiennes semble s'accompagner dans certains cas d'une différenciation endocrine fugace des cellules acineuses.

Cette hyperplasie langerhansienne ayant pu être reproduite expérimentalement par injection de thyroxine (WATRIN et FLORENTIN), de posthypophyse (FLORENTIN et PICARD), et constatée chez des animaux en état de dénutrition (J. WATRIN) ou intoxiqués (FLORENTIN et PICARD), on est en droit de penser que le pancréas endocrine subit d'importantes fluctuations sous la dépendance de causes en apparence les plus diverses. Comme le pensent les auteurs

précités, nous devons essayer de rapporter ces modifications « à un phénomène initial absolument univoque, phénomène humoral déterminé par une foule de facteurs dont nous avons cité quelques principaux ». Il s'agit, peut-être, d'une réaction pancréatique répondant à une hyperglycémie initiale déclanchée par certaines glandes endocrines (hypophyse, thyroïde), plus particulièrement activées par l'état de gestation. Comme il arrive fréquemment dans l'organisme, la réaction dépasse son but et provoque, dans le cas qui nous intéresse, cette légère hypoglycémie enregistrée chez la femelle gestante, et dont nous discuterons plus à fond le déterminisme dans le chapitre qui va suivre.

CHAPITRE VI

LE DÉTERMINISME DES MODIFICATIONS DE LA GLYCÉMIE AU COURS DE LA GESTATION ET DU POST-PARTUM

Le chapitre précédent nous a montré que le pancréas endocrine subit au cours de la gestation, chez l'animal, une forte hyperplasie qui suffirait à expliquer logiquement l'hypoglycémie transitoire enregistrée chez la femme enceinte. Il nous semble, en effet, que malgré le peu de documents histologiques que nous possédons sur le pancréas humain il est permis d'homologuer les résultats et de confronter les phénomènes histologiques décrits chez l'animal et les dosages effectués chez la femme au cours de la grossesse.

Toutefois, nous devons nous demander si le pancréas maternel est seul en cause dans la production de l'hypoglycémie gravidique et si d'autres glandes ou d'autres tissus (fœtaux ou maternels) n'interviennent pas dans le déterminisme de ces manifestations humorales transitoires. Les notions actuelles d'interréaction endocrines sont venues compliquer le problème et nous incitent à rechercher s'il n'y aurait pas, dans l'organisme, d'autres facteurs hypoglycémians que

le pancréas endocrine. D'autre part, on pourrait considérer l'hypertrophie langerhansienne comme un phénomène réactionnel, destiné à combattre une hyperglycémie permanente déterminée par l'état de gestation et les modifications endocriniennes que réalise cet état.

Le problème n'est donc pas simple, aussi l'envisagerons-nous dans un chapitre particulier, en exposant d'une façon succincte les divers facteurs qui peuvent intervenir pour entretenir l'hypoglycémie gravidique.

A) LES HORMONES HYPOGLYCÉMIANTES

1° LE PANCRÉAS MATERNEL

Avant de passer en revue les différents organes qui semblent régler le métabolisme des hydrates de carbone, avant de montrer comment ils agissent séparément et simultanément, il est nécessaire de rappeler avec P. SAINTON: « que le fait capital, au point de vue hormonal, en mettant de côté le rôle du foie dans la glycogénèse, est que l'insuline, la vagotonine, l'hormone splénique de FIESSINGER et l'hormone-parathyroïdienne sont hypoglycémiantes et que les hormones thyroïdiennes, génitales et surrénales sont hyperglycémiantes. Elles sont toutes dominées par la glande qui est au sommet de la hiérarchie endocrinienne, l'hypophyse, qui les tient sous sa dépendance ».

Le pancréas est par excellence l'un des organes régulateurs de la glycémie par son hormone principale l'*insuline*.

Certaines insulines du commerce renferment à côté de l'insuline un autre principe que SANTENOISE a appelé la vagotonine. Ces deux hormones peuvent être actuellement bien séparées l'une de l'autre et toutes deux agissent sur la glycémie pour l'abaisser par des mécanismes différents. « L'insuline abaisse le sucre sanguin en provoquant sa destruction dans les tissus et la vagotonine en favorisant sa mise en réserve dans le foie sous forme de glycogène ». La première provoque une chute de la glycémie relativement rapide et passagère; la deuxième abaisse faiblement le sucre sanguin d'une manière progressive et durable.

Il est possible qu'il existe encore d'autres hormones pancréatiques; RATHERY signale que dans certaines insulines il reste une substance non dialysable.

Quoiqu'il en soit le pancréas endocrine est bien l'organe hypoglycémiant par excellence. Nombreuses furent les expériences d'extirpation totale ou partielle de cette glande qui aboutirent à des hyperglycémies permanentes, ou passagères dûment constatées.

Pour nous en tenir au sujet qui nous occupe, il semble certain que le pancréas maternel doit jouer un rôle dans la production de l'hypoglycémie que nous avons constatée à la fin de la grossesse.

Cependant nous avons vu que tous les auteurs ne sont pas d'accord sur ce sujet.

Certains auteurs, M. WOLF, en particulier, parlent surtout d'insuffisance pancréatique notable durant la grossesse.

L'auteur a constaté, après ses recherches chez des femmes enceintes, de l'hyperglycémie dans les der-

niers mois de la grossesse, et dans son essai d'interprétation, cite des auteurs comme FALCO, et SERTORI pour lesquels, en effet, il existe une diminution de l'activité des îlots de Langerhans: « Elle serait confirmée au point de vue pathologique par l'aggravation du diabète au cours de la grossesse ou par l'apparition d'un diabète transitoire coïncidant avec la gestation ».

FALCO a vu des lésions cellulaires d'abord dans les petits îlots et plus tard dans les grands. Elles consistent en moindre colorabilité du noyau, vacuolisation du cytoplasma, délimitation imparfaite et déformation des cellules, et pour finir, diminution des grains de sécrétion. Ces lésions sont d'autant plus accentuées que la gestation est plus avancée.

M. WOLF cite ensuite CIULLA qui, par contre, aurait constaté « que les îlots seraient plus actifs que normalement », et il conclut que la question est très complexe et que le rôle du pancréas au cours de la grossesse normale est encore à l'étude.

Or nous l'avons vu, nos conclusions sur le pancréas endocrine, au point de vue histologique, ne seraient pas d'accord avec celles de FALCO et SERTORI, mais correspondraient plutôt avec celles de CIULLA.

En effet, P. FLORENTIN et PICARD ont ainsi conclu de leurs recherches histologiques: « Les îlots de Langerhans sont susceptibles de réagir sous l'influence des causes les plus diverses, et en particulier de la gestation. Ces réactions langerhansiennes consistent dans les modifications cytologiques des îlots et une hyperplasie du parenchyme endocrinien ».

Nous pouvons donc conclure, avec le japonais AKEHI et l'italien SERITO, à une suractivité fonctionnelle du pancréas pendant la grossesse.

Cette suractivité expliquerait la diminution de la glycémie que nous avons observée et l'on pourrait parler ainsi d'un certain « hyper-insulinisme » de la grossesse, car rien ne permet de supposer que le tissu langerhansien développé au cours de la gestation n'est pas aussi actif qu'à l'état normal.

D'autre part, on peut se demander avec VIGNES si la femme enceinte n'a pas un besoin tout particulier d'insuline. Les expériences d'ALLEN montrent en effet que chaque édification de tissu nécessite une consommation d'insuline. On a alors supposé qu'il fallait peut-être une surproduction d'insuline maternelle pour la croissance fœtale.

Mais cette hormone ne passe pas à travers le placenta et le pancréas fœtal, comme nous le verrons plus loin, est capable de suffire à l'embryon en sorte que cette hyperproduction insulinique par la mère n'est pas très compréhensible, puisqu'elle ne peut être utilisée par le fœtus.

2° LE PANCRÉAS FŒTAL

Dans la production de l'hypoglycémie gravidique des recherches récentes ont montré qu'il fallait faire intervenir pour une grande part l'organisme fœtal.

D'après ARON, les îlots de Langerhans apparaissent dans l'espèce humaine au quatrième mois de la grossesse, en même temps que la fonction glycogéni-

que du foie. Or, l'apparition de l'hypoglycémie chez la femme enceinte coïncide à peu près avec le moment où les îlots de Langerhans du pancréas fœtal deviennent fonctionnels et un certain nombre de faits histologiques montrent que les îlots jouent chez le fœtus le même rôle que chez l'adulte pour régler la glycémie.

Comment la glycémie maternelle est-elle influencée et réglée par le pancréas fœtal?

Deux hypothèses sont émises :

a) Certains auteurs ont constaté que la glycémie du nouveau-né était constamment inférieure à celle de la mère. HOLZBACH et PICARD l'expliquent aisément de la façon suivante : le fœtus qui donnait à sa mère le surplus de son hormone pancréatique se trouve disposer après la naissance d'un excès d'insuline, qu'il utilise pour détruire une partie de ses réserves hydrocarbonées et ces auteurs concluent au passage de l'insuline fœtale à travers le placenta et son utilisation par l'organisme maternel « L'hypoglycémie des derniers mois de la gestation est donc le signe de la maturité du pancréas fœtal ».

b) Cette différence existant entre la glycémie maternelle et la glycémie fœtale trouve une autre explication pour MORRIS et SLEMON. Elle prouve d'après ces auteurs le passage du glucose à travers le placenta par diffusion : la glycémie fœtale moins élevée appelant le sucre maternel.

ARON n'est pas de cet avis, pour lui « Le milieu intérieur du fœtus, reste au point de vue de sa teneur

en glycose, indépendant du milieu intérieur de la mère. Tout se passe donc comme si le fœtus réglait sa propre glycémie ».

De ceci ARON apporte une preuve: c'est que chez le bœuf et le porc la glycémie fœtale serait supérieure à la glycémie maternelle.

De plus, si l'on augmente la glycémie maternelle par pancréatectomie, la glycémie fœtale n'augmente pas, ou du moins, elle augmente dans des proportions beaucoup moindres, ce qui démontre l'activité propre des îlots de Langerhans du fœtus.

Des faits de cet ordre s'observent en clinique obstétricale. On a vu chez quelques femmes diabétiques l'hyperglycémie diminuer pendant la grossesse et revenir à son taux ancien dès que la femme n'était plus enceinte. Il est licite de penser et de supposer avec VIGNES que cette amélioration résulte de l'activité du pancréas fœtal et dans un cas de ce genre très suggestif, ANDERODIAS et DUBREUIL ont constaté chez l'enfant d'une diabétique, qui était mort à la naissance, une hypertrophie considérable des îlots de Langerhans témoignant de leur suractivité. Et VIGNES conclut ainsi: « La sécrétion interne du pancréas maternel ne passant pas au fœtus à travers le placenta, il y a tout lieu de supposer que la sécrétion interne du pancréas fœtal ne passe pas davantage à la mère: si donc la glycémie maternelle est ramenée au taux normal, c'est que probablement l'excès de sucre maternel diffusant dans le sang fœtal, est utilisé par l'insuline fœtale ».

D'autres auteurs ont été amenés à constater également des cas de diabète améliorés pendant la grossesse.

WOLF dans sa thèse, cite aussi deux exemples très suggestifs.

1^{er} exemple: PAUCOT relate l'observation d'une femme de 30 ans, obèse, pesant 98 kg., chez laquelle le diabète est constaté en 1904 pour la première fois. Elle avait déjà eu deux grossesses antérieures, la première normale, la seconde terminée par un avortement de 5 mois.

En 1907, elle a une troisième grossesse qui se termine par un avortement à 3 mois. En 1908, elle a une quatrième grossesse. Des analyses d'urine révèlent la présence de sucre à chaque examen en quantité variant entre 8 à 25 grammes par litre jusqu'au sixième mois, à partir de ce moment le sucre diminue et à terme disparaît complètement. La femme accouche d'un enfant pesant 4.180 grammes; il meurt quelques heures plus tard. La disparition du sucre se maintient pendant 4 mois, puis la glycosurie se reproduit.

2^e exemple: ESHNER relate le cas d'une femme de 37 ans ayant un diabète avec prurit vulvaire intense et une glycosurie importante (46 gr. par litre en moyenne). Elle devient enceinte peu après. Un examen pratiqué 1 mois 1/2 après le début de la gestation révèle 11 gr. 7 de sucre par litre. A partir de la deuxième moitié de la grossesse toutes les analyses pratiquées ne dénotent aucune trace de glycosurie. Une nouvelle analyse faite 5 jours après l'accouche-

ment, ne décèle pas de sucre, mais de l'albumine, 4 mois après l'accouchement l'albumine a disparu, mais le sucre réapparaît progressivement ainsi que les autres symptômes de diabète qui avaient disparu pendant la grossesse.

Un auteur américain enfin, WHITRIDGE WILLIAMS a noté que souvent chez les femmes diabétiques la glycosurie disparaît pendant la seconde moitié de la gestation « Je viens d'observer, dit-il, un cas de ce genre où l'amélioration de divers symptômes causés par un diabète s'est produite brusquement à un certain jour entre deux visites que ma cliente m'avait faite le 110^e et 150^e jour de la gestation ».

De nombreux auteurs expliquent ces faits par une intervention du pancréas fœtal.

On a fourni à ce sujet trois explications de la protection maternelle par le pancréas fœtal :

« L'action sur la mère d'un ferment placentaire » est une première hypothèse à laquelle nous ne nous attarderons pas, puisque l'activité du placenta considérée comme d'ordre diastasique, est une théorie périmée.

La deuxième hypothèse serait que « l'insuline fœtale se transmettrait à la mère ». Or, ARON a démontré par deux expériences que la diffusion de l'hormone pancréatique est impossible de la mère au fœtus ou du fœtus à la mère.

ARON injecte de l'insuline à une femelle gravide dépancréatée. Sa glycémie baisse, celle du fœtus aussi, mais à un bien moindre degré. Donc il n'y a pas de diffusion de l'hormone injectée de la mère vers le fœtus ; et si la glycémie s'abaisse c'est que la mère

a offert moins de sucre au fœtus entre l'injection et le sacrifice de l'animal.

Dans une deuxième expérience une chienne dépancréatée a dans son foie très peu de glycogène, alors que le glycogène hépatique du fœtus est cent fois plus abondant. « Donc l'insuline fœtale n'agit pas sur la fonction glycogénique maternelle et il n'y a pas de diffusion du fœtus vers la mère ». Et ARON conclut de ces recherches que la troisième hypothèse: glycolyse du sucre maternel par le fœtus est la vraie « Le fœtus sans cesse débarrassé de son sucre par ses propres ferments et hormones appelle à lui le sucre du sang maternel et empêche ainsi la glycosurie ».

Quoiqu'il en soit, tous ces faits d'ordre embryologique, expérimental et pathologique, démontrent suffisamment à notre avis l'influence probable du pancréas fœtal dans la production de l'hypoglycémie gravidique, influence associée à celle du pancréas endocrine hypertrophié chez la mère.

3° L'OVAIRE

L'ovaire en tant que glande à sécrétion interne n'est pas étranger à la glycorégulation de la femme enceinte.

Des travaux de COURRIER en France (1924), de Frank ALLEN en Amérique (1932), de BROUHA et SIMONNET (1926), de DESCLIN (1932), ont permis d'individualiser deux hormones ovariennes qui sont bien connues actuellement au point de vue pharmacodynamique et chimique.

L'une, la *folliculine*, prend naissance au cours de la phase folliculaire de l'ovaire, et l'autre la *progestine* est élaborée au cours de la phase lutéinique.

Nous nous occuperons plus particulièrement ici de la folliculine.

Les auteurs ne sont pas d'accord sur son origine, les uns (ASHHEIM et ZONDEK) étant partisans de la sécrétion des cellules thécales; les autres (SCHUSCHANNIA) de la sécrétion des cellules granuleuses. Mais il est un fait sur lequel tout le monde est d'accord, c'est l'action nette de la folliculine sur le métabolisme des hydrates de carbone se rapprochant par certains points de l'action de l'insuline.

Chez la femme, en effet, il existe en dehors de toute grossesse un diabète d'origine ovarienne.

« BOUCHARD, LÉCORCHÉ, LECLÉRC, DALCHÉ, ont insisté depuis longtemps sur le rôle que peut jouer l'insuffisance ovarienne dans les diabètes qui surviennent au moment de la ménopause » (SAINTON).

Pour MARANON: « L'hormone féminine de l'ovaire, la folliculine, n'a pas une action hyperglycémiant, mais hypoglycémiant; ce n'est donc pas à son absence qu'il faut attribuer la tendance hyperglycémiant et glycosurique et par conséquent cette tendance est en rapport avec les deux réactions glandulaires qui le plus souvent accompagnent l'insuffisance génitale de l'âge critique à savoir l'hyperfonction surrénale et l'hyperfonction thyroïdienne qui sont des états diabétiques ».

Enfin RATHERY, SIEGWALD et DEROT sont des partisans de cette action hypoglycémiant de la follicu-

line. RATHERY et RUDOLF ont montré « qu'au moment où la folliculine est abondante, certaines diabétiques présentaient une sensibilité spéciale à l'insuline, et qu'elles bénéficiaient de l'association de la folliculine à l'insuline qui déterminaient chez elle une chute de la glycémie et de l'acétonémie ».

Les auteurs ont publié une observation d'une femme diabétique ancienne, traitée par l'insuline depuis 2 ans 1/2, dont le diabète s'améliora au cours d'une grossesse. Cette amélioration fut telle que malgré une diminution des doses de l'insuline la malade fit un coma hypoglycémique grave après une injection de 20 unités d'insuline et qu'elle put rester ensuite 1 mois 1/2 sans insuline alors qu'avant sa grossesse, elle ne pouvait s'en passer même 24 heures.

RATHERY et SIEGWALD pensent que la folliculine qui augmente dans le sang pendant la grossesse exerce une action hypoglycémiant et ils expliquent ainsi les améliorations par la grossesse et le danger de l'insuline.

La folliculine, présente dans les humeurs de la femme au début de la grossesse, va en augmentant de quantité vers les derniers mois et jusqu'au terme. Cette courbe de l'hormone ovarienne est bien comparable avec celle de la glycémie que nous avons constatée à la fin de la grossesse et tout nous permet de supposer que l'ovaire par son hormone folliculaire peut entrer en ligne de compte dans le déterminisme de l'hypoglycémie gravidique.

4° LE PLACENTA

L'ovaire est-il seul en cause dans l'élaboration de cette hormone folliculaire? Nous ne le pensons pas. Cet accroissement régulier de la folliculine jusqu'au terme nous amène avec R. COLLIN et BROUHA à envisager l'hypothèse d'une fonction endocrine du placenta, à laquelle rien ne s'oppose du point de vue anatomique.

Il y a-t-il élaboration de folliculine ou seulement accumulation de cette hormone?

Des faits physiologiques et expérimentaux plaident en faveur de ces deux hypothèses:

WALDSTEIN cite le cas « d'une femme enceinte ayant subi l'ovariectomie totale au 84^e jour. L'avortement ne s'est pas produit et pendant toute l'évolution de la grossesse le sang et l'ovaire contenaient de la folliculine. Au moment de l'accouchement, le placenta renfermait également l'hormone. Il est difficile d'admettre que dans ce cas la sécrétion de folliculine n'ait pas été liée à la présence du placenta et vraisemblablement à son activité directe ».

Le placenta sécréterait également l'hormone lutéinique et cette double fonction sécrétoire serait capable ainsi de remplacer la fonction endocrine de l'ovaire.

Le placenta, en outre, ne joue peut être pas un rôle hypoglycémiant, seulement par sa production de folliculine, mais aussi par lui-même, par les besoins de son développement qui est considérable. Si la mère et le fœtus, comme nous l'avons vu précédemment,

n'ont pas un besoin particulier de glycogène, l'utérus, les annexes fœtales, et en particulier la caduque en exigent peut-être pour leur croissance.

« Formé aux dépens des membranes ovulaires et de la muqueuse utérine, le placenta constitue une masse de tissu abondamment vascularisé, possédant un potentiel élevé de développement et de fonctionnement ».

Une surproduction d'insuline peut très bien être mise en jeu pour aider à l'édification de cet organe.

Le placenta sécrétant la folliculine, et activant par ses propres besoins la sécrétion en insuline du pancréas, jouerait ainsi un double rôle hypoglycémiant dont l'importance ne serait pas négligeable.

B) LES CORRÉLATIONS ENDOCRINIENNES ET LE DÉTERMINISME DE L'HYPOLYCYÉMIE GRAVIDIQUE

Nous venons de voir, dans la première partie de ce chapitre, qu'il existe dans l'organisme des facteurs humoraux susceptibles de déterminer l'hypoglycémie et dont l'activité entre certainement en jeu dans les modifications de la teneur du sang en glucose enregistrées au cours de la grossesse.

Toutefois, le problème ne se résume pas dans l'action unique des facteurs hypoglycémiant sur l'organisme. Il faut le concevoir d'une manière plus large et il nous a semblé logique de considérer l'hypertrophie langerhansienne comme une réponse possible du

pancréas à des facteurs hyperglycémiants permanents d'origine endocrinienne.

Deux de ces facteurs sont bien connus à l'heure actuelle. Ce sont : l'adrénaline et l'extrait posthypophysaire.

1° RÔLE HYPERGLYCÉMIANT DE LA GLANDE SURRÉNALE

La médullo-surrénale, par sa sécrétion d'adrénaline, joue un rôle important dans le métabolisme hydrocarboné; de nombreux travaux l'ont mis en évidence et des physiologistes, pratiquant l'extirpation des surrénales, notèrent l'apparition d'une hypoglycémie. Il semble que ce soit par l'intermédiaire du foie, en favorisant la destruction du glycogène que la sécrétion surrénale agisse sur la glycorégulation.

André MAYER a recherché en 1908, si l'extirpation préalable des surrénales peut modifier le diabète qui suit l'ablation du pancréas; bien que la plupart des animaux en expérience n'aient pu supporter le choc de cette double intervention, il a pu constater que chez trois chiens qui avaient survécu à la surrénalectomie, la section du plancher du IV^e ventricule ne produit plus d'hyperglycémie. D'autre part cet auteur observe que les expériences de la longue durée entreprises chez le chat permettent de penser que l'extirpation des surrénales pratiquée chez des animaux rendus diabétiques par ablation du pancréas, modifie favorablement le diabète.

KEPINOV rapporte que « tout récemment BERRILL, WARD, ROGOFF, BORNES et SCOTT, en 1934, ont

constaté que l'extirpation du pancréas chez le chien ayant subi l'énervation d'une surrénale et la destruction de la médullaire de l'autre ne détermine aucune hyperglycémie ou une hyperglycémie très faible. Ils concluent qu'il faut attribuer à la médullaire une importance particulière ».

2° RÔLE HYPERGLYCÉMIANT DE L'HYPOPHYSE

L'hypophyse a, elle aussi, une action de contrôle sur la glycémie. Ce rôle est admis par tous, mais lorsqu'il s'agit d'en interpréter le mécanisme les opinions sont multiples. Nous les résumerons ici.

Plusieurs théories sont en présence :

1° *Des théories endocriniennes* : Par son hormone la *rétropituitrine*, la posthypophyse augmente le taux de la glycémie.

C'est donc une association des deux hypophamines et lorsqu'elle est injectée à la dose de 0 cc. 05 par kg., en même temps que du glucose intraveineux, elle fait monter rapidement la courbe glycémique. Il existe, en outre dans les extraits du lobe antérieur un principe hyperglycémiant qui semble avoir une action exactement inverse de celle de l'insuline; aussi cette hormone est-elle d'ordinaire appelée en Allemagne « *hormone contro-insuline* » (RIVOIRE). C'est l'*hormone diabétogène* de HOUSSAY : cet auteur et ses élèves ont fait à ce sujet de remarquables travaux. Ils ont injecté des extraits hypophyhsaires et réalisé ainsi un syndrome diabétique expérimental, tout à fait superposable à celui déterminé par la pancréatec-

tomie: il s'en distingue cependant par son insulino-résistance relative.

« L'hormone contro-insuline, joue probablement un rôle très important dans le métabolisme des glucides, elle représente beaucoup plus que les hormones surrénales, le véritable antagoniste de l'insuline s'opposant par sa sécrétion à l'action hypoglycémiante de l'hormone pancréatique ».

D'autres hormones élaborées par l'hypophyse exercent une action sur le fonctionnement d'autres glandes et jouent un rôle dans le métabolisme des sucres, ce sont :

La thyro-stimuline: qui ne paraît agir que par son influence sur la thyroïde dans les syndromes basedowiens.

La cortico-stimuline: qui agit sur la cortico-surrénale. Et enfin *la pancréato-stimuline* dont nous reparlerons ultérieurement.

2° *Des théories neuro-endocriniennes* ont été émises également. Il ne semble pas possible, en effet, à l'heure actuelle de dissocier les syndromes endocriniens hypophysaires des syndromes dus à ceux dépendant des lésions de l'appareil végétatif hypothalamique « Les lésions du tuber cinereum provoquent un diabète sucré-tubérien » (ROUSSY).

Enfin « Les recherches d'endocrinologistes tels que C. HERRING et R. COLLIN ont établi que les noyaux diencéphaliques, les péricaryones hypothalamiques assurent un contrôle sérieux des fonctions hypophysaires et qu'inversement la sécrétion colloïde de l'hypophyse fait sentir son action par transport san-

guin (hémoneurocrinie) par transport direct (neurocrinie de Remy COLLIN), par transport par le liquide céphalo-rachidien (hydrencéphalocrinie) (P. SAINTON).

Le rôle de l'hypophyse nous apparaît donc très important, mais aussi très complexe.

Pour nous résumer, nous allons essayer de dégager des observations antérieures le mécanisme possible de l'association *surrénales, hypophyse, pancréas*. Nous savons maintenant qu'il existe des corrélations fonctionnelles entre le pancréas, les surrénales et l'hypophyse.

La régulation du métabolisme des glucides est réalisée par un mécanisme antagoniste entre ces glandes.

LEWIS en 1923, SNUBER en 1925, HALLION et GAVET, en 1925, ont démontré que la surrénalectomie augmente la sensibilité du chien vis-à-vis de l'insuline.

KEPINOV a aussi en 1934, rappelé le rôle de l'hypophyse dans cette glycorégulation.

Toutes les observations de ces auteurs montrent bien l'interréaction et l'antagonisme du pancréas d'une part, de la surrénale et de l'hypophyse d'autre part.

Ce sont GEILING et DE BRITTON, en 1927, qui illustrèrent le mieux l'association de l'hypophyse et de la surrénale pour s'opposer à l'action hypoglycémiante du pancréas. Ainsi après une injection d'insuline à un chien dont on a extirpé une surrénale et énervé l'autre, on assiste à une hypoglycémie qu'on ne peut

plus contre-balancer par une injection d'hormone hypophysaire.

Si donc le système pancréas, surrénales et hypophyse n'est pas perturbé, on assiste au jeu normal de son mécanisme qui entre pour une bonne part dans la glycorégulation.

Or, en ce qui concerne la glande surrénale, nous avons vu que la gestation produit une hypertrophie et une hyperplasie très accentuée de la cortico-surrénale. Mais les auteurs n'ont relaté jusqu'à présent aucune modification appréciable de la médullo-surrénale au cours de la grossesse; il semblerait même, pour certains, que durant cette période, les cellules de la médullo-surrénale présentent des signes de dégénérescence.

Si la sécrétion d'adrénaline est diminuée, on conçoit facilement qu'une hypoglycémie s'ensuive, puisque l'adrénaline est une hormone hyperglycémiante.

D'autre part nous avons vu que l'état de repos relatif de l'hypophyse au cours de la grossesse est actuellement supposé. Ces faits sont en accord avec les recherches de WEIS sur la structure histologique de cette glande pendant la grossesse.

Car cet auteur conclut ainsi: « Nous pouvons interpréter fonctionnellement cet aspect histologique en disant que la glande pituitaire du cobaye est en état d'hypo-fonctionnement pendant la gestation ».

Nous pouvons donc admettre avec PICARD « que ces divers organes agissant dans le sens d'une hyperglycémie, il est logique de penser que leur état de

repos relatif au cours de la grossesse aurait pour effet d'abaisser le taux du sucre sanguin ».

D'ailleurs en admettant même que cette hypothèse fût erronée et contredite par l'expérience, une découverte récente, d'une nouvelle hormone hypophysaire : la *pancréato-stimuline*, vient éclairer le problème d'un jour nouveau.

C'est aux remarquables travaux d'ANSELMINO et HOFFMANN, rapportés par RIVOIRE, en 1935, que l'on doit cette nouvelle théorie sur le rôle physiologique de l'hypophyse. ARON avait injecté des extraits hypophysaires à des jeunes cobayes et à des fœtus « in utero » et il observa un développement précoce des îlots de Langerhans; le même effet se produisit avec une injection de thyroxine. Il en conclut que « cette maturation précoce du pancréas endocrine, était un effet second de la thyroestimuline, contenue dans les extraits hypophysaires plutôt que l'action d'une hormone pancréatique spécifique ».

En 1934, ANSELMINO et HOFFMANN ont démontré, après avoir entrepris les mêmes expériences sur des rats adultes, que la stimulation incontestable du pancréas qui succède à l'injection d'extraits hypophysaires était due à une « pancréato-stimuline » nettement distincte de la thyroestimuline.

Ces auteurs ont alors isolé ce produit par des procédés d'ultrafiltration, et éliminé les autres hormones du lobe antérieur : la gonado-stimuline, la thyroestimuline, et l'hormone acétonémiant. La pancréato-stimuline aurait alors une action hypoglycémiant analogue à l'insuline, mais cette action est difficile à

mettre en évidence, elle ne peut l'être que chez des animaux intacts.

Et toujours d'après RIVOIRE « Si on fait auparavant subir l'ablation du pancréas à ces animaux, on voit que l'hormone ne diminue plus la glycémie à jeun, ni l'hyperglycémie alimentaire. Il s'agit donc bien d'une stimulation fonctionnelle du pancréas endocrine et plus particulièrement d'une exagération de la sécrétion d'insuline ».

De plus, cette relation entre le pancréas et la pancréato-stimuline semble obéir à la loi d'équilibre endocrino-hypophysaire.

Cette action de la posthypophyse sur le pancréas endocrine a été démontrée par les expériences suivantes, poursuivies par P. FLORENTIN et D. PICARD (1936):

Après avoir injecté le même jour 5 unités de posthypophyse Choay à 5 cobayes, et avoir sacrifié des animaux 1-2-3-5 et 6 jours après l'injection, un sixième animal étant pris comme témoin, les auteurs s'expriment ainsi: « Du côté du pancréas, constatation d'une poussée langerhansienne caractérisée par l'apparition d'un semis de cellules claires groupées par 2 ou 3, et se différenciant aux dépens des cellules acineuses; existence d'autre part d'un nombre assez important de cellules acineuses bourrées de grains éosinophiles.

Chez le témoin, on constate quelques cellules langerhansiennes du type I, peu granuleuses, et de très rares cellules acineuses à grains acidophiles.

Chez le cobaye n° 2, il y a apparition d'îlots nouveaux, avec différenciation massive de cellules acineuses éosinophiles.

Un seul, le cobaye n° 5, ne présente aucune modification pancréatique. Il s'agit peut-être là d'un cas de résistance individuelle ».

Bref, ceci nous apporte la certitude de l'influence de l'extrait post-hypophysaire sur l'hyperplasie langerhansienne et par conséquent sur une hypoglycémie consécutive à cet accroissement de parenchyme insulinaire.

Si donc le rôle physiologique de l'hypophyse n'était pas diminué pendant la grossesse et si l'hypothèse de repos relatif à cette glande n'était pas admise par tous les auteurs, rien ne nous empêcherait de supposer alors, que l'hypoglycémie de la fin de la gestation pourrait être due, en autres causes et pour une part, à cette hormone hypophysaire: la pancréato-stimuline, récemment mise en évidence par ANSELMINO et HOFFMANN.

3° RÔLE HYPERGLYCÉMIANT DE LA GLANDE THYROÏDE

On sait que la glande thyroïde intervient dans les échanges hydrocarbonés. Par l'administration d'extraits thyroïdiens, on peut mobiliser entièrement le glycogène du foie des animaux, même s'ils sont soumis à une alimentation riche des hydrates de carbone. Cette mise en liberté du glycogène hépatique ne fait pas apparaître la glycosurie. On sait d'autre part que l'hyperglycémie provoquée est constante et apprécia-

ble dans la maladie de Basedow. Quelle est la réaction du pancréas dans les cas d'hyperthyroïdie? Nous pouvons citer à ce sujet les expériences de WATRIN et FLORENTIN (1929-1931) qui ont montré qu'à la suite d'injections répétées de thyroxine, le parenchyme langerhansien augmente dans des proportions considérables chez le cobaye. Ces auteurs, en contradiction avec GLASER (1926), prouvent qu'à la suite de l'hyperthyroïdie provoquée il y a « multiplication cellulaire dans les îlots de Langerhans, formation d'îlots nouveaux par différenciation *in situ* de plages plus ou moins importantes de parenchyme exocrine. Les îlots jeunes gardent fréquemment l'agencement des alvéoles; il faut noter enfin la présence de grands massifs insulaires interstitiels, totalement isolés du tissu acineux, mais situés au contact des canaux excréteurs sus lobulaires ». Ces descriptions concordent d'une manière particulièrement frappante avec la description des pancréas de femelles gestantes.

Il existe donc des corrélations thyro-pancréatiques, peut-être déterminées par le déséquilibre humoral entretenu par l'hyperfonctionnement thyroïdien de la grossesse. La réaction langerhansienne est une réponse à l'hyperglycémie thyroïdienne comme elle est une réponse à l'hyperinsulinémie expérimentale (R. COLLIN, P.-L. DROUET, J. WATRIN et P. FLORENTIN).

Il résulte, en fin de compte de cette longue discussion, que si l'hypoglycémie gravidique ne peut pas être entièrement expliquée par l'action directe de la gestation sur le pancréas endocrine, du moins peut-

elle relever de causes secondaires, et en particulier de l'entrée en jeu d'autres glandes à sécrétion interne, qui déterminent à leur tour la réponse du pancréas.

Il semble, en effet, beaucoup plus logique de rapporter au parenchyme langerhansien, et à lui seul, l'hyperglycémie de gestation. Que d'autres hormones aient une action hypoglycémiante, il n'est pas ici question de le nier, mais ce que nous pouvons dire, c'est que nous possédons actuellement un test morphologique d'activité indiscutable en ce qui concerne le pancréas de gestation: *l'hypertrophie langerhansienne*. C'est le seul phénomène susceptible d'expliquer clairement le déséquilibre glycémique enregistré chez la femme enceinte, et c'est celui que nous retiendrons comme conditionnant les modifications permanentes du taux du sucre sanguin au cours de la gestation.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Nous avons essayé de confronter, dans ce travail, les résultats fournis par l'étude de la glycémie chez la femme enceinte et dans les premiers jours du post-partum, et les recherches histologiques effectuées sur le pancréas des femelles gestantes.

Nous avons établi en premier lieu qu'il existe une hypoglycémie gravidique constante, qui disparaît dès le début du post-partum. Le taux du sucre sanguin, évalué d'après la méthode de BAUDOUIN varie entre 0 gr. 57 et 0 gr. 80 dans les derniers mois de la grossesse (moyenne normale: 0 gr. 85, 0 gr. 90); il devient presque toujours supérieur à 0 gr. 80 après l'accouchement.

Il résulte des recherches histologiques poursuivies sur le pancréas des femelles gestantes (cobaye) que le parenchyme endocrine du pancréas (îlots de Langerhans), s'hypertrophie dans les dernières semaines de la gestation, et redevient normal aussitôt après la parturition.

Après avoir passé en revue les différents facteurs hypoglycémisants susceptibles d'entrer en jeu au cours de la grossesse, nous avons rappelé quelles sont les relations qui existent entre la surrénale, l'hypophyse, la glande thyroïde et le pancréas, relations qui peu-

vent expliquer dans une certaine mesure les réactions du pancréas aux perturbations endocriniennes déclenchées par l'état de la gestation.

Nous avons émis l'idée de la prépondérance des phénomènes enregistrés au niveau du pancréas dans le déterminisme de l'hypoglycémie gravidique; l'hyperplasie langerhansienne, si évidente à la fin de la gestation, peut à elle seule expliquer le déséquilibre glycémique constant chez la femme enceinte.

Les données de la chimie biologique sont donc vérifiées par l'étude histologique du pancréas et permettent de conclure que, chez la femme enceinte, il existe une hyperinsulinémie constante, déterminée par une suractivité langerhansienne, elle-même entretenue par des corrélations endocriniennes multiples admises aujourd'hui par la plupart des physiologistes.

BIBLIOGRAPHIE

- AKEHI (T.). — Internal secretion of pancreas and female genital function; histological investigation of pancreas in pregnancy and puerperium especially the Langerhans islets. *Jap. S. Obst. and Gynecolog.* 13: 427-432, Aug. 1930.
- AMBARD (L.) et CHABANIER (H.). — Les glycémies. *Pr. Médicale Paris*, 1921, n° 79, p. 787, 1^{er} octobre.
- AMBARD, CHABANIER et BAUDOUIN. — Les glycémies. *Gazette des Hôpitaux de Paris*, 1921, XCIV, 1289-1291.
- ARON (M.). — Transformations dégénératives du pancréas pendant la grossesse. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1920, LXXXIII, p. 1122-1125.
- ARON (M.), STULZ et SIMON (R.). — Fonctionnement du pancréas fœtal après ablation du pancréas maternel. *C.R. Soc. Biol.*, 1923, p. 571.
- ARON (M.). — Notion nouvelle sur la fonction endocrine du pancréas. *C.R. Soc. Biol.*, 1923, p. 573.
- AUBERTIN. — L'insuline. *Thèse de Bordeaux*.
- ANDERODIAS. — Diabète transitoire au cours de la grossesse. *Sud. Méd. et Chir.*, 15 avril 1928, p. 3248.
- AZERAD-René SOLAL. — Diabète et grossesse; considérations sur le diabète gravidique. *La Presse Médicale*, n° 44, 1^{er} juin 1935.
- BACH. — Diabète et fonction de reproduction. Etude du traitement par l'insuline. *Thèse de Paris*, 1928.
- BAZAN-COLLAZO. — Diabète récidivant de la grossesse. *S. Medica*, XXXIX, n° 8, 25 feb. 1932.

- BRINDEAU (A.), HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — Recherches sur les propriétés physiologiques du Prolan. *Presse Médicale*, octobre 1934, p. 1658-1660.
- BROCARD et LEDUC. — *Thèse de Paris*, 1898.
- BROUHA (L.) et COLLIN (R.). — Equilibre hormonal et gravité. *Associations des Physiologistes*, Paris, 1935, p. 240 à 348.
- BOUTOT-CLOGNE et LANTUEJOUL. — Contribution à l'étude du sang pendant la grossesse et après l'accouchement. Dosage du sucre. *Gyn. et Obst.*, Paris, 1922, n° 5 T. V.
- CANTONI (V.). — Della secrezione esterna del pancreas in gravidanza e in puerperio. *Folia gynaec.*, Pavia, 1921, p. 205-224.
- CHARIN et GUILLEMONAT. — Glycosurie et grossesse. *Académie des Sciences*, 1900, t. 130, p. 673.
- CHARIN. — Glycosurie et grossesse. *Académie des Sciences*, 1898, t. 136, p. 228.
- COLLIN (R.). — L'hypophyse. Travaux originaux et études. Nancy, G. Thomas, 1933.
- COMMANDEUR et PORCHER. — La lactosurie de la grossesse. *Lyon Médical*, 1910, p. 671-715.
- CRAMER (W.). — Changes in islets of Langerhans in pregnancy and in other conditions. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 23-127-130, aug. 1933.
- DELUCA. — *Rev. Franç. de Gynécol. et d'Obst.*, t. 18, p. 697.
- DEVRAIGNE, BOQUET, DUCAN. — Un cas de diabète associé avec la grossesse. *Soc. d'Obst. et Gyn. de Paris*, 6 janv. 1930.
- FABER. — Le seuil du sucre du sang dans les glycosuries des diabétiques et des femmes enceintes. *Presse Médicale*, 10 septembre 1927, p. 1109.
- FLORENTIN (P.), PICARD (D.), WEIS (M.). — Modifications du pancréas endocrine au cours de la gestation. *Soc. Biol. Nancy*, 9 juillet 1934. *C.R. Soc. Biol.*, n° 117, p. 188, 1934.
- FLORENTIN (P.) et PICARD (D.). — Recherches sur le pancréas endocrine. *Rev. Franç. d'Endocrinologie*, tome 14, n° du 1^{er} février 1936.

- FLORENTIN (P.). — Résumé sur Equilibre hormonal et gravidité. *Revue Médicale de l'Est*, janvier 1936.
- Démonstrations d'Histologie (Nancy, 1929).
- FOIRO. — Un cas d'arrêt temporaire de diabète chez la mère pendant la grossesse. *Orvosi Hetilap.*, 24 août 1935, p. 925.
- GILLE. — Un cas de pancréatique hémorragique au cours de la grossesse. *La Presse Médicale*, n° 44, 1^{er} juin 1935.
- GIUSEPPINA LENTATI. — Ricerche sulla istogenesi della isole del Langerhans in alcuni Mammiferi. *Estrato dell archivio Italiano di anatomia e di embriologia*, vol. XXVIII, fasc. I, p. 135 à 161.
- GONY (André). — L'intervention du glycogène dans les oxydations biologiques. *Th. Méd.*, Paris, 1930, n° 296.
- GUÉRIN-VALMALE. — Syphilis, diabète, gestation. *Soc. d'Obst. et de Gyn. de Montpellier*, séance du 2 décembre 1925. *C.R. Bull. Soc. d'Obst.*, 1926, n° 1.
- HAZARD (R.). — Données expérimentales sur les excitants de l'insulino-sécrétion et les inhibiteurs de l'hyperglycémie adrénalinique. *Progrès Médical*, p. 2001-2006, 11 déc. 1935.
- HEDON (E.). — Précis de Physiologie (10^e édition, 1929).
- HENNEBERG-BUCKEL. — Diabète, grossesse et insuline. *Gyn. et Obst.*, 1925, t. 12, p. 72.
- HENNEQUIN. — Hormones génitales femelles et diagnostic biologique de la grossesse. Les hormones ovariennes et hypophysaires pendant la grossesse, p. 685-686. *Revue Médicale de l'Est*, 1924.
- HEROLD (K.). — Die Blutzuckerregulation in Schwangerschaft Geburt und Wochenbett Zugleich ein Beitrag zur Frage der Leberschadigung und des renden Diabetes in der Schwangerschaft. *Arch. f. Gynäk* 129: 323-375, 1926.
- HOLZBACH (E.). — Die Blutzuckerkurv einen pankreas diabetischen schwangeren. *Zentralbl für Gynäk* 50, p. 2610, 26-13 oct. 1926.
- JERIE (J.). — Examination of external secretion of pancreas during pregnancy. *Casop lek. cesk* 68, 813-820, 31 mai 1929.
- JOSLIN. — The treatment of diabetes mellitus, p. 862.

- KEPINOV (L.). — Rôle du pancréas, de l'hypophyse et des surrénales dans la genèse de l'hyperglycémie du diabète pancréatique expérimental. *Presse Méd.*, 21 oct. 1926, n° 85, p. 1652-1654.
- L'hypophyse et ses relations fonctionnelles avec le pancréas et les surrénales dans la régulation de la glycémie. *Presse Méd.*, 7 oct. 1926, n° 81, p. 1564-1565.
- Recherches sur les relations fonctionnelles entre le pancréas et l'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.*, séance du 30 juin 1934, 116/2, p. 833.
- LABBÉ. — Insuline en obstétrique. *Annales de Médecine*, t. XXII, n° 5 déc. 1927, p. 589.
- Diabète gravidique, régime et insuline. *Rev. Int. Méd.*, 1928, p. 22.
- Diabète et gestation. *Journal des Praticiens*, 22 septembre 1924, n° 28.
- LABBÉ (M.). — Diabète et grossesse. *Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*, séance du 5 nov. 1924, in: *La gynécologie*, mai 1935.
- LABBÉ (M.) et SOULIÉ (P.). — Les troubles cardiaques du diabète sucré.
- LABBÉ et COUVELAIRE. — L'insuline dans le traitement du diabète en état de gestation. *Arch. Méd.*, n° 26, p. 30.
- LABBÉ (M.), ESCALLIER, GILBERT-DREYFUS. — Troubles du métabolisme et de l'excrétion rénale provoquée par la gestation chez les femmes diabétiques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 28, 12 novembre 1934.
- LABBÉ. — Traitement du diabète pendant la gestation. *Concours médical*, avril 1928, p. 940.
- LAVEDAN. — Emploi de l'insuline chez les femmes enceintes diabétiques. *Progrès Méd.*, 1925, p. 693.
- LÉVY. — Influence de la grossesse sur le seuil de sécrétion du glucose au cours du diabète. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 53-1145, July 22-1929.

- LECLERC (H.). — La phytothérapie hypoglycémiante. *Presse Médicale*, 11 déc. 1935, n° 50, p. 2009.
- LENTATI (G.) et ANGELISO (E.). — Le isole del Langerhans in animali castrati. Estratto dal *Monitore Zoologico Italiano*, anno XLI, n° 6, Firenze, 1930.
- LUCIEN, PARISOT et RICHARD. — Traité d'endocrinologie (Doin, éditeur, 1934). Tome I, p. 220-234: Thyroïde et gestation. — Tome II, p. 138: Parathyroïde et pancréas. — Tome III, p. 163: Surrénale et pancréas. — Tome IV, p. 399: Hypophyse et pancréas; p. 113-333: Glycosurie tubérienne.
- MARKOWITZ-SOSKIN. — Diabète pancréatique et grossesse. *Am. J. Physiol.*, févr. 1925, t. 79, p. 553.
- MARON. — Transformations dégénératives du pancréas pendant la grossesse. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 1920, p. 1122-1125.
- MARZETTI (V.). — La diastase pancréatique dans l'état gravidique. I.-I. Policlinico sez prat., T. VLI, n° 42, 22 octobre 1934, in: *Presse Médicale*, 20 Février 1935, n° 15.
- NOLLE. — Importance du sucre au début de la grossesse. Diabète et grossesse. *La Méd. Sbera*, 16 avril 1932, n° 753.
- OECONOMOS (S.-N.). — Quelques observations de glycosurie gravido-puerpérale. *Montpellier Méd.*, 1911, t. XXXIII, p. 625-639.
- PECKANA (C.-H.). — Diabète sucré et grossesse. *Bull. of The John Hop hospital*, t. XLIX, sept. 1931, n° 3.
- PICARD (D.). — Glycémie et pancréas au cours de la grossesse. Extr. de la *Rev. Méd. de Nancy*, 15 février 1936).
- POIGNANT Ch. HUBERT. — Contribution à l'étude du rôle de l'hypophyse au cours de la gestation. *Thèse Méd. Nancy*, 1928-1929.
- POLICARD (A.). — Précis d'histologie physiologique (2^e édition, Doin, éditeur, 1928).
- RATHERY (R.). — Glycosurie. Diabète et grossesse. *Clinique et laboratoire*, n° 2, 20 février 1935.

- Diabète et grossesse. *Progrès Méd.*, 1925, y. XL, p. 191-193.
- RATHERY (M.-F.), SIEGWALD (P.) et DEROT. — Observation d'une femme diabétique ancienne. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 10 juillet 1931.
- RENAULT (Paul). — Action des extraits endocriniens sur la glyco-régulation. *Thèse de Paris*, 1927.
- RIVOIRE. — Les corrélations hypophyso-endocriniennes. Hypophyse et pancréas. *Presse Méd.*, 1935, n° 38, p. 755-760.
- ROSENLOECHER (K.). — Die Veränderungen des Pankreas in der Schwangerschaft bei Mensch und Tier. *Arch. für Gynäk.*, 151-575, 1932.
- ROY, BAUDART. — Diabète et grossesse. *Le Progrès Médical*, 11 décembre 1935.
- ROY (Marcelle). — Diabète et grossesse. *Thèse de Paris*, 1935.
- SAINTON (P.). — Syndromes diabétiques associés aux syndromes endocriniens. *Progrès Méd.*, 1935, 11 décembre, n° 50, p. 2043 à 2051.
- SIMONNET (H.). — La nature chimique de l'insuline. *Progrès Médical*, n° 35, 11 décembre, n° 50, p. 2051-2054.
- STANDER et PECKAM. — Diabetes mellitus and pregnancy. *Amer. J. Of. the Obst. an Gyn.*, septembre 1927, p. 313.
- TIBUS. — Sur l'hypoglycémie de la gestation. *J. am. Méd. Ass.*, 1935, n° 7.
- VIGNES (H.). — La fonction pancréatique pendant la gestation *Picardie Méd.*, avril 1925.
- VIGNES (H.). — Le diabète et les états paradiabétiques dans leurs rapports avec la grossesse. *Le Concours Médical*, 4 juin 1933, n° 23.
- Hypophyse pendant la gestation. *Journal des Praticiens*, janvier 1922.
- Le sang et l'appareil circulatoire pendant la gestation. *Progrès Méd.*, Paris, 1921-35, t. XXXVI, p. 507 et 509.
- Thyroïde, hypophyse et surrénales pendant la gestation. *G. Méd. du centre*, 15 avril 1925.

- Les descendantes de diabétiques sont-elles particulièrement menacées d'infécondité. *Prog. Méd.*, 11 décembre 1935, n° 50, p. 2061-2062.
- VORON, PIGEAUD, RICHEL. — Diabète grave observé au cours de la grossesse. *Soc. Sc. Nat. et des Sciences Méd.*, séance du 25 novembre 1931.
- VÉRIN (R.). — Contribution à l'étude de la pathologie et de la thérapeutique hypophysaire. *Thèse Méd. Paris*, 1930, n° 186.
- WATRIN (J.). — Les capsules surrénales au cours de la gestation. *Thèse de Nancy*, 1914.
- WALTHARD. — Hypoglycémie de la gestation. *Central f. Gyn.*, 1912, p. 1301.
- WEIS (Georges-M. M.). — Contribution à l'étude histologique de la glande pituitaire du cobaye à l'état normal au cours de la gestation et dans le post-partum. *Thèse Méd. Nancy*, 1934, 86° vol., n° 260.
- WOLF (M.). — Contribution à l'étude de la glycémie chez la femme normale au cours de la gestation, de la parturition et de la puerpéralité. *Thèse de Méd. de Paris*, 1928, Le-grand, éditeur.
-

VU:
Nancy, le 17 Mars 1937.
Le Président de Thèse,
R. COLLIN.

VU ET APPROUVÉ:
Nancy, le 18 Mars 1937.
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:
Nancy, le 19 Mars 1937.
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université.
L. BRUNTZ,

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	I
CHAPITRE PREMIER. — <i>Exposé succinct des modifications provoquées par la gestation dans le domaine des glandes endocrines</i>	3
CHAPITRE II. — <i>Modifications de la glycémie au cours de la gestation et dans le post-partum. Historique et recherches personnelles</i>	II
CHAPITRE III. — <i>Modifications histologiques du pan- créas au cours de la gestation et du post-partum..</i>	25
CHAPITRE IV. — <i>Le déterminisme des modifications de la glycémie au cours de la gestation et du post-partum..</i>	43
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	69



